

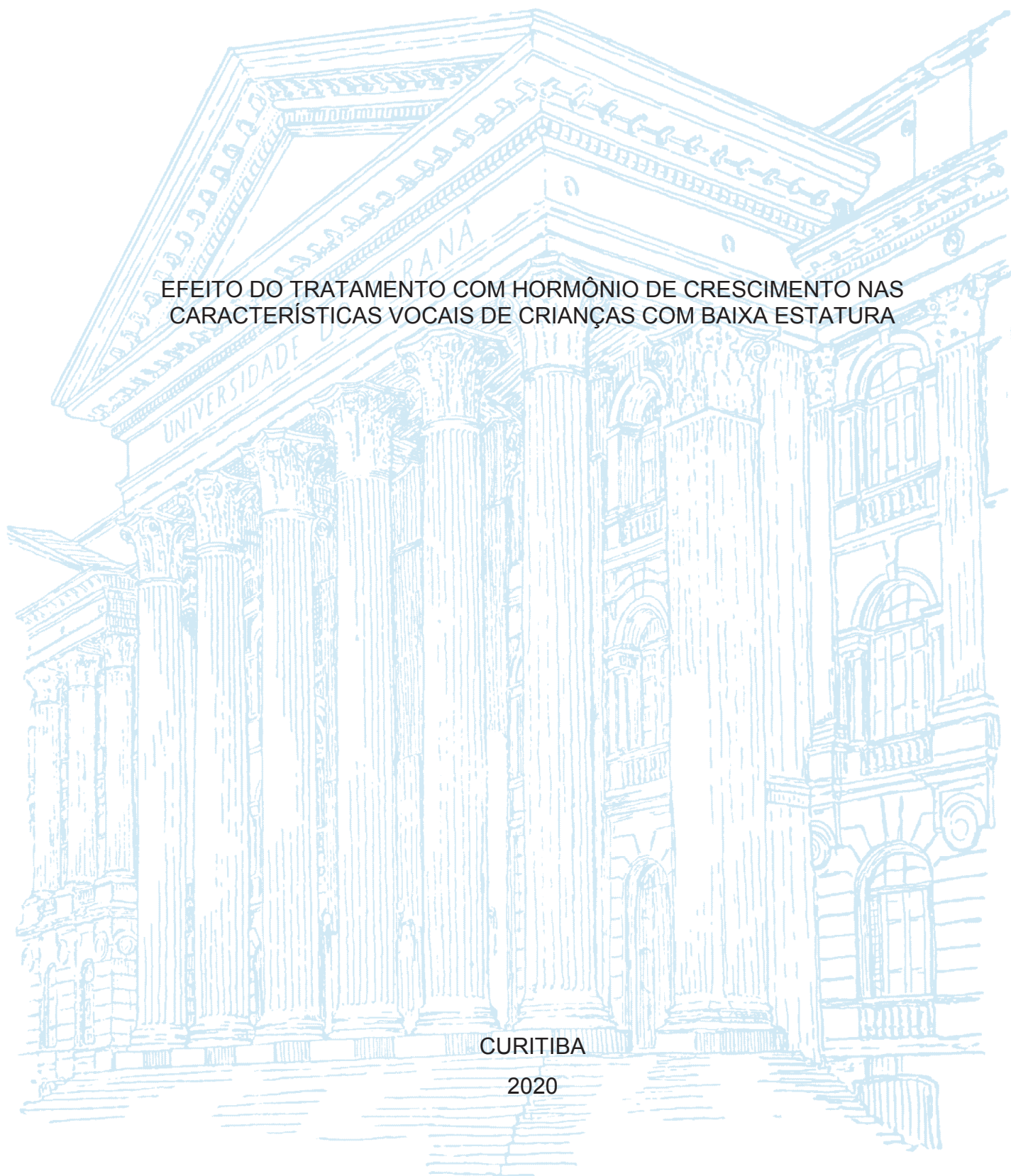
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL

EFEITO DO TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO NAS
CARACTERÍSTICAS VOCAIS DE CRIANÇAS COM BAIXA ESTATURA

CURITIBA

2020



CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL

EFEITO DO TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO NAS
CARACTERÍSTICAS VOCAIS DE CRIANÇAS COM BAIXA ESTATURA

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a. Ana Paula Dassie-Leite

CURITIBA

2020

F144 Fadel, Congeta Bruniere Xavier

Efeito do tratamento com hormônio de crescimento nas características vocais de crianças com baixa estatura [recurso eletrônico] / Congeta Bruniere Xavier Fadel. – Curitiba, 2020.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof. Dr. Luiz de Lacerda Filho

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Ana Paula Dassie-Leite

1. Hormônio do crescimento. 2. Insuficiência de crescimento. 3. Distúrbios da voz. I. Lacerda Filho, Luiz de. II. Dassie-Leite, Ana Paula. III. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLM WK 515

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE - 40001016013P8

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da tese de Doutorado de CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL intitulada: EFEITO DO TRATAMENTO COM HORMÔNIO DE CRESCIMENTO NAS CARACTERÍSTICAS VOCAIS DE CRIANÇAS COM BAIXA ESTATURA, sob orientação do Prof. Dr. LUIZ DE LACERDA FILHO, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa. A outorga do título de doutor está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 08 de Junho de 2020.

Assinatura Eletrônica
12/06/2020 10:56:14.0
LUIZ DE LACERDA FILHO
Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica
10/06/2020 10:26:43.0
ROSANA MARQUES PEREIRA
Avaliador Interno (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
08/06/2020 14:52:54.0
GUILHERME SIMAS DO AMARAL CATANI
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica
08/06/2020 11:50:38.0
ALINE EPIPHANIO WOLF
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO - USP)

Assinatura Eletrônica
12/06/2020 11:39:56.0
ANA PAULA DASSIE LEITE
Avaliador Externo (UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CENTRO-OESTE)

Ao meu filho Thomas,
grande amor da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Dr. Luiz de Lacerda Filho, um professor e orientador dedicado, exemplo de acolhimento, paciência e responsabilidade. Repassarei seus ensinamentos à Fonoaudiologia;

À Dra. Ana Paula Dassie-Leite, amiga e coorientadora, por me ajudar a delinear as etapas do trabalho e sempre me incentivar nessa caminhada acadêmica;

À equipe da UEP – um verdadeiro exemplo de profissionais comprometidos com o sistema de saúde, sempre acolhedores e preocupados com o bem-estar dos pacientes que frequentam o setor. Em especial à Neusa Luz, Verinha Dias e André Antunes, que sempre me auxiliaram na aquisição dos dados;

À Dra. Vânia Oliveira de Carvalho e à Dra. Rosana Marques Pereira, coordenadoras do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo apoio, orientações e acolhimento na etapa final da pesquisa;

À professora Dra. Mônica Nunes Lima, pelas maravilhosas aulas de metodologia e bioestatística e pelo apoio no delineamento da pesquisa;

Ao Prof. Dr. Marcelo de Oliveira Rosa, pelas orientações quanto à análise acústica da voz;

Aos Professores das Bancas de Qualificação e de Defesa, Dra. Aline Wolf, Dr. Guilherme Catani e Dra. Rosana Marques Pereira, pelas ricas contribuições que permitiram o aprimoramento da tese;

Às três “juízas” da avaliação perceptivo-auditiva, pelo aceite e por realizarem com tanta dedicação a análise das vozes;

À coordenadora do ambulatório de Hipotireoidismo Congênito da UEP/HC/UFPR, Dra. Suzana Nesi-França, pela confiança, orientação e pela disponibilização do espaço físico;

À Clara Lara Freitas e ao João Zanette, secretários do programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, pelo auxílio durante todo o período de doutoramento;

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal e Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos durante o período de doutoramento;

À minha família, meus pais e minha irmã, por sempre apoiarem e incentivarem minha vida acadêmica e profissional; por vibrarem com as minhas conquistas, mesmo as pequenas; e pela incansável ajuda com nosso querido Thomas, principalmente no momento da escrita da tese. Certamente, essa defesa não seria possível sem vocês.

*Se pude enxergar mais longe, é porque
me apoiei nos ombros de gigantes*

Isaac Newton

RESUMO

O Hormônio do Crescimento (GH) é fundamental no processo de crescimento e de desenvolvimento corporal na infância e adolescência. Crianças com baixa estatura (BE), após serem submetidas à investigação clínica e laboratorial, podem ser tratadas com GH para promover seu crescimento e desenvolvimento corporal. Quanto à voz de crianças com BE, embora o *pitch* agudo seja a principal característica reportada pela literatura, não se conhece ao certo o efeito do tratamento com GH nas características vocais dessa população. O objetivo desse estudo foi avaliar as características vocais de crianças com BE pré e pós 12 meses de tratamento com GH. Trata-se de um estudo observacional, analítico de coorte. Participaram desse estudo 23 crianças pré-púberes, com idades entre 5 e 11 anos, com BE (GP), pareadas por idade e sexo com crianças com crescimento normal (GC). Os participantes foram submetidos a duas avaliações com intervalo de um ano (pré tratamento com GH e após 1 ano de tratamento). As avaliações compreenderam: avaliação vocal completa, antropometria, avaliação da idade óssea e análise dos níveis de IGF-1. Quanto à avaliação vocal, o GP apresentou mais queixas vocais ($p=0,026$) que o GC; e os grupos foram semelhantes quanto à autoavaliação vocal e à avaliação perceptivo-auditiva ($p>0,05$). Na avaliação acústica, os grupos foram semelhantes entre si para as medidas de frequência fundamental (F_0) ($p = 0,087$) e medidas de ruído. Quanto à comparação entre os momentos da avaliação, tanto a F_0 , quanto a frequência de fala sofreram decréscimo significativo após um ano, em ambos os grupos; F_1 foi maior na avaliação Pós do GC e F_2 foi significativamente maior na avaliação Pré nos meninos do GP. Quanto às medidas de estatura, o GP obteve menores valores nas duas avaliações ($p<0,001$) e a velocidade de crescimento foi significativamente maior no GP ($p<0,001$). Houve correlação positiva entre F_1 e idade cronológica para o GP, e correlação negativa entre F_2 e estatura para o GP. Os resultados sugerem que crianças com BE, em geral, apresentam características vocais semelhantes às das crianças com crescimento normal, no que se refere a qualidade de vida em voz, dados perceptivo-auditivos e acústicos.

Palavras-chave: Hormônio do crescimento. Baixa estatura. Voz. Distúrbios de voz.

ABSTRACT

Growth Hormone (GH) is essential in the process of growth and body development in childhood and adolescence. Children with short stature (SS), after undergoing clinical and laboratory investigation, can be treated with GH to promote their growth and body development. Regarding the voice of children with SS, although the high pitch is the main characteristic reported by the literature, the effect of GH treatment on the vocal characteristics of this population is not certainly yet known. The aim of this study was to evaluate the vocal characteristics of children with BE before and after 12 months of treatment with GH. This is an observational, analytical cohort study. Twenty-three pre-pubertal children, aged 5 to 11, diagnosed with short stature (GP), and matched for age and sex, with a group of children with normal growth (CG), participated in this study. Participants underwent two evaluations with an interval of one year (pre-treatment with and after 1 year of treatment). The assessments include a: vocal assessment, anthropometry, bone age assessment and laboratory analysis of IGF-1 levels. As for vocal assessment, the GP has more vocal complaints ($p = 0.026$) than the CG; and the groups were similar in terms of vocal self-assessment and auditory-perceptual assessment ($p > 0.05$). In the acoustic evaluation, the groups were similar to each other for measures of fundamental frequency (F_0) ($p = 0.087$) and noise measures. As for the comparison between the moments of the evaluation, both the F_0 and the Speech suffered decreased significantly after one year, in both groups; F_1 was higher in the Post-GC evaluation and F_2 was higher in the Pre-boys evaluation in the GP. As for measurements of height, the GP obtained lower values in the two assessments ($p < 0.001$) and the growth velocity was higher in the GP ($p < 0.001$). There was a positive correlation between F_1 and chronological age for GP, as well as a negative correlation between F_2 and height for GP. The results suggest that children with BE, in general, present vocal characteristics similar to those of children with normal growth, with regard to quality of life in voice, auditory-perceptual and acoustic data.

Key-words: Growth hormone. Short stature. Voice. Voice disorders.

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS CATEGORIAS DA VARIÁVEL QUEIXA VOCAL NOS GRUPOS GP E GC	42
GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DAS CATEGORIAS DA AVALIAÇÃO PERCEPTIVO-AUDITIVA DA VOZ NOS GRUPOS GP E GC	44
GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DA FREQUÊNCIA FUNDAMENTAL NOS GRUPOS GP E GC	45
GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DAS MEDIDAS DE ESCORE-Z NOS GRUPOS GP E GC.....	48
GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DA VARIÁVEL PESO NOS GRUPOS GP E GC	49
GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DA VARIÁVEL VELOCIDADE DE CRESCIMENTO.....	49
GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DE IDADE ÓSSEA	50
GRÁFICO 8 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DE IGF-1	50
GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ACÚSTICA EM FUNÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE BAIXA ESTATURA NO GP.....	51
GRÁFICO 10 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DE ECORE-Z DE ESTATURA EM FUNÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE BAIXA ESTATURA NO GP.....	52
GRÁFICO 11 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DE VC EM FUNÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE BAIXA ESTATURA NO GP.....	52

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO CONTROLE	41
TABELA 2 – COMPARAÇÃO DO PROTOCOLO QVV-P ENTRE OS GRUPOS GP E GC.....	43
TABELA 3 – COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO ACÚSTICA DA VOZ ENTRE GRUPOS QUANTO AO MOMENTO DE AVALIAÇÃO	45
TABELA 4 – COMPARAÇÃO DAS DIFERENÇAS ENTRE OS MOMENTOS PRÉ E PÓS DAS VARIÁVEIS DA AVALIAÇÃO ACÚSTICA VOCAL	46
TABELA 5 – COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO DAS MEDIDAS DOS FORMANTES ENTRE GRUPOS NAS AVALIAÇÕES PRÉ E PÓS	47
TABELA 6 – COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS DOS FORMANTES DE ACORDO COM O SEXO	47
TABELA 7 – CORRELAÇÃO DAS DIFERENÇAS ENTRE AS VARIÁVEIS DE MEDIDAS ACÚSTICAS, IO E DADOS ANTROPOMÉTRICOS	53
TABELA 8 – CORRELAÇÃO ENTRE FORMANTES, IC E ESTATURA NO GP E GC	54

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

1Q	- Primeiro quartil
3Q	- Terceiro quartil
BEI	- Baixa estatura idiopática
CAPES	- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
CONEP	- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DF	- Domínio físico
DGH	- Déficit de hormônio de crescimento
DP	- Desvio padrão
DSE	- Domínio socioemocional
DT	- Domínio total
F ₀	- Frequência fundamental
FF	- Frequência fundamental de fala
GC	- Grupo controle
GH	- <i>Growth hormone</i> (hormônio de crescimento)
GHRHR	- <i>Growth hormone releasing hormone receptor</i> (receptor do hormônio liberador do hormônio de crescimento)
GNE	- Proporção <i>glottal to noise excitation</i>
GP	- Grupo pesquisa
Hz	- Hertz
IC	- Idade cronológica
IGF-1	- <i>Insulin-like growth factor 1</i> (fator de crescimento insulina-símile - 1)
IO	- Idade óssea
mg/kg/dia	- Miligramas por quilo por dia
PIG	- Pequeno para idade gestacional
PPVV	- Pregas vocais
QVV-P	- Protocolo Qualidade de Vida em Voz Pediátrico
R	- Coeficiente de correlação
SESA	- Secretaria Estadual da Saúde
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TSH	- <i>Thyroid stimulating hormone</i> (hormônio estimulante da tireóide)

U.I./Kg/dia - Unidades internacionais por quilo por dia
UEP - Unidade de Endocrinologia Pediátrica
UFPR - Universidade Federal do Paraná
VC - Velocidade de crescimento

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 OBJETIVOS	17
1.1.1 Objetivo geral	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 BAIXA ESTATURA NA INFÂNCIA	18
2.2 TRATAMENTO COM HORMÔNIO DO CRESCIMENTO.....	20
2.3 VOZ.....	22
2.3.1 Características laríngeas e vocais na infância	22
2.3.2 Distúrbios vocais e baixa estatura	23
3 MÉTODOS	26
3.1 TIPO DE ESTUDO	26
3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	26
3.3 CASUÍSTICA.....	26
3.3.1 População alvo para o Grupo Pesquisa (GP).....	26
3.3.2 População alvo para o Grupo Controle (GC).....	26
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	27
3.4.1 Inclusão no Grupo Pesquisa (GP).....	27
3.4.2 Inclusão no Grupo Controle (GC).....	27
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	28
3.5.1 Exclusão do GP e do GC	28
3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO	28
3.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM.....	29
3.7.1 Amostra GP	29
3.7.2 Amostra GC.....	29
3.8 HIPÓTESES	30
3.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO	30
3.9.1 Variável dependente	30
3.9.2 Variáveis independentes	30
3.9.3 Variáveis interferentes.....	31
3.10 PROCEDIMENTOS.....	31

3.10.1 Verificação dos critérios de elegibilidade.....	31
3.10.2 Anamnese fonoaudiológica	32
3.10.3 Avaliação vocal	32
3.10.3.1 Edição das amostras	32
3.10.3.2 Avaliação perceptivo-auditiva da voz.....	33
3.10.3.3 Avaliação acústica da voz	34
3.10.3.4 Avaliação da qualidade de vida em voz.....	35
3.10.4 Antropometria	36
3.10.5 Avaliação da idade óssea.....	37
3.10.6 Análise laboratorial dos níveis de IGF-1	38
3.10.7 Procedimentos no Grupo Controle (GC)	38
3.10.7.1 Exames laboratoriais de TSH e T4 Livre	38
3.11 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS	38
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
3.13 CÁLCULO DO TAMANHO MÍNIMO DA AMOSTRA	39
3.14 ÉTICA EM PESQUISA	40
3.15 FOMENTO PARA A PESQUISA.....	40
4 RESULTADOS.....	41
4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....	41
4.1.1 Características do Grupo Controle (GC)	41
4.1.2 Características do Grupo Pesquisa (GP)	41
4.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS GP E GC.....	42
4.2.1 Comparação entre os grupos quanto à presença de queixa vocal.....	42
4.2.2 Comparação entre os grupos quanto aos dados do Protocolo QVV-P	43
4.2.3 Comparação entre os grupos quanto aos dados da avaliação perceptivo-auditiva.....	43
4.2.4 Comparação entre os grupos quanto aos dados da avaliação Acústica Vocal	44
4.2.5 Comparação entre os grupos quanto aos dados antropométricos	48
4.2.6 Comparação entre os grupos quanto aos dados de idade óssea e IGF-1	49
4.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS DO GP	50
4.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES	52
4.4.1 Avaliação acústica vocal, idade óssea e dados antropométricos	53
4.4.2 Medidas de formantes, idade cronológica, idade óssea e estatura	53
5 DISCUSSÃO	55

6 CONCLUSÃO	66
REFERÊNCIAS.....	67
APÊNDICES	75
ANEXOS	81

1 INTRODUÇÃO

O Hormônio do Crescimento, em inglês *Growth hormone* (GH), é produzido e secretado por células específicas localizadas na hipófise anterior, sendo fundamental no processo de crescimento e de desenvolvimento corporal na infância e adolescência (THORNER *et al.*, 1998). A alteração na secreção desse hormônio pode prejudicar o crescimento somático do indivíduo, causando-lhe impacto em sua estatura final (FRINDIK e BAPTISTA, 1999), podendo também acarretar danos psicológicos, sociais e na autoestima (GILMOUR e SKUSE, 1996).

Estudos apontam como características clínicas desta deficiência, além da baixa estatura (BE), o crescimento anormal e desproporcional das estruturas craniofaciais, como base e circunferência de crânio diminuídas e mandíbula do tipo retrognata (SALAS-FLORES *et al.*, 2010; OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2011).

Além das etiologias relacionadas a alterações hormonais, como é o caso da deficiência de GH, a BE pode estar associada a diferentes causas, como ocorre no caso de crianças nascidas pequenas para idade gestacional, as quais não alcançaram a normalização do crescimento nos primeiros anos de vida, ou até mesmo em casos onde não é possível estabelecer uma causa específica para a baixa estatura, como ocorre na baixa estatura idiopática (ZEFERINO *et al.*, 2003).

Apesar das diferentes causas possíveis para a BE, a literatura, mesmo a não especializada na clínica vocal, descreve a voz de crianças e adultos dessa população com *pitch* agudo (HOFFMAN, SUPA e TOSI, 1984; SIZONENKO *et al.*, 2001; MOORE *et al.*, 2005; BARRETO *et al.*, 2009). A maior parte dos estudos localizados, os quais buscaram caracterizar a voz de indivíduos com BE, o fizeram de forma objetiva por meio da extração da frequência fundamental (F_0), e os resultados sugerem valores aumentados de F_0 para ambos os sexos (VUORENKOSKI *et al.*, 1978; BARRETO *et al.*, 2009; VALENÇA *et al.*, 2012).

Contudo, devido às dificuldades metodológicas relacionadas ao tamanho amostral de pesquisas envolvendo essa população, que em geral é pequeno, e também à dificuldade ao acesso a ela nas diferentes fases do tratamento (VALENÇA *et al.*, 2016), os estudos longitudinais que abordam os efeitos do GH no desenvolvimento vocal são escassos.

Há apenas um estudo longitudinal, realizado com um grupo de crianças e adolescentes com deficiência de GH, por um período de 23 meses. Os resultados

apontaram valores de F_0 maiores no grupo de crianças com BE na avaliação pré-tratamento, quando comparadas ao grupo controle. No entanto, o estudo não apresentou a comparação entre grupos no pós-tratamento, o que inviabilizou conclusões sobre os efeitos do tratamento com GH no desenvolvimento vocal (HOFFMAN, SUPA e TOSI, 1984). Deste modo, a insuficiência de dados significativos acaba desfavorecendo a atuação fonoaudiológica na avaliação e na reabilitação vocal desta população, em função da ausência de parâmetros específicos.

A Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Complexo Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR) vem acompanhando crianças em tratamento com GH desde o final da década de 1980 (CARVALHO, 2006), mas até o momento, não foi realizado nenhum estudo a respeito do desenvolvimento vocal nesse grupo, algo que também motivou a realização do estudo.

A importância deste tipo de investigação reside em viabilizar ao profissional da saúde, principalmente da área da clínica vocal, fundamento teórico para a identificação de possíveis alterações nas características vocais de crianças com BE. Do mesmo modo, o conhecimento sobre o impacto do tratamento com GH no desenvolvimento vocal dessas crianças pode contribuir para uma atuação mais eficaz no atendimento do grupo, viabilizando ações preventivas e terapêuticas na área da Fonoaudiologia.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Avaliar as características vocais de crianças com baixa estatura antes e após 12 meses de tratamento com hormônio do crescimento.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 BAIXA ESTATURA NA INFÂNCIA

De acordo com a literatura, o crescimento pode ser considerado um indicador acerca dos aspectos de saúde na infância, tanto individualmente, quanto na coletividade (ZEFERINO *et al.*, 2003). A partir do nascimento da criança, sua estatura e peso são aferidos frequentemente, e seu padrão de crescimento é acompanhado no decorrer de toda sua infância. Desta forma, é possível determinar se está compatível com o padrão de estatura familiar e com o esperado para a idade e sexo (MACHADO, 2016).

O padrão de crescimento da criança é analisado por meio do cálculo da velocidade de crescimento (VC), que é a quantidade, em centímetros, que a criança cresce em um determinado período – os valores variam de acordo com a idade. Ou seja, a partir dessa análise pode-se dizer se o crescimento está apropriado ou não (MACHADO, 2016).

Entretanto, o diagnóstico da causa de BE é realizado após a investigação de vários aspectos da saúde da criança, requerendo a combinação de critérios clínicos, hormonais, radiológicos, genéticos e antropométricos (ZEFERINO *et al.*, 2003).

Etiologicamente, a BE pode ser resultado de diversas anomalias, dentre elas, déficits hormonais, como o déficit de hormônio do crescimento, doenças sistêmicas crônicas, anormalidades cromossômicas, peso e comprimento ao nascimento abaixo do esperado para a idade gestacional, como no caso de crianças nascidas pequenas para idade gestacional e, ainda, em alguns casos, quando não é possível estabelecer uma causa específica para a baixa estatura, a baixa estatura idiopática (LONGUI, 2008).

2.1.1 Déficit de Hormônio de Crescimento (DGH)

O Déficit de Hormônio de Crescimento pode se apresentar de forma isolada, como também pode estar associado a outras deficiências hormonais hipofisárias. Além disso, pode ter origem congênita ou adquirida (CAMACHO-HÜBNER e SAVAGE, 2002). As etiologias congênitas são menos comuns e podem, ou não, estar associadas a deformidades anatômicas. Já as adquiridas relacionam-se a

traumas, tumores e doenças infiltrativas e infecções da região hipotálamo-hipofisária (ADAN *et al.*, 2001).

De acordo com a literatura, crianças com esse déficit geralmente apresentam BE e baixa velocidade de crescimento; e a idade de apresentação da deficiência pode variar desde os primeiros meses de vida até a adolescência (SHALET, TOOGOOD, RAHIM e BRENNAN, 1998). Além da BE significativa, fenótipo clássico dessa deficiência na infância, bossa frontal, atraso na maturação dentária e esquelética, voz aguda e musculatura pouco desenvolvida, podem ser características encontradas nessa população.

Estima-se que a incidência de DGH na infância seja em torno de 1:3.480 nascidos vivos – dados de estudo epidemiológico norte americano produzido na década de 90 (LINDSAY *et al.*, 1994). Até o momento, não existem estudos nacionais que abordem a incidência do déficit de GH em população infantil.

2.1.2 Pequeno para a Idade Gestacional (PIG)

Pequeno para a idade gestacional (PIG), de acordo com a literatura (BOGUSZEWSKI e BOGUSZEWSKI, 2008), trata-se da criança nascida com peso e/ou comprimento menor que - 2 DP (desvio padrão), ou mais, abaixo da média para a idade gestacional. Grande parte das crianças nascidas PIG recupera a normalização do crescimento nos dois primeiros anos de vida, e atingirá a estatura adulta dentro da faixa normal para a população e/ou estatura alvo. No entanto, 10% a 15% não normalizam o crescimento e podem chegar à idade adulta com baixa estatura (CLAYTON *et al.*, 2007). Em alguns desses casos, o tratamento com GH pode ser benéfico.

O nascimento de recém-nascidos PIG é resultado do crescimento fetal intrauterino retardado, cuja ocorrência pode estar associada aos seguintes fatores de risco: a) fatores maternos – altura da mãe, gravidez múltipla, desnutrição, hipertensão, tabagismo, infecções (rubéola, HIV, toxoplasmose, Zika vírus), uso de drogas (CARDOSO-DEMARTINI, BOGUSZEWSKI e ALVES, 2019); b) fetais – anomalias cromossômicas, congênitas e hormonais, síndromes, infecções; c) placentários – infarto placentário, deslocamento de placenta, insuficiência de placenta; e d) fatores ambientais – poluição, alta altitude (KESAVAN e DEVASKAR, 2019).

De acordo com a Organização Mundial de Saúde, 8% a 26% dos bebês nascidos em diferentes regiões do mundo apresentam peso abaixo de 2.500g ao nascimento, entre os nascidos a termo e prematuros. Desse total, a maior ocorrência de recém-nascidos PIG incide em países em desenvolvimento. A literatura estima a incidência de 2,3% a 10% de casos de PIG em todos os nascimentos (SAENGER *et al.*, 2007).

2.1.3 Baixa Estatura Idiopática (BEI)

O diagnóstico de Baixa Estatura Idiopática (BEI) aplica-se a um grupo heterogêneo de crianças, as quais possuem estatura - 2 DP abaixo da estatura alvo ou - 2DP inferior à média esperada para a idade, sexo e grupo populacional, excluindo-se quaisquer doenças sistêmicas, endócrinas, nutricionais ou cromossômicas (ATTIE, 2000; COHEN *et al.*, 2008).

A literatura aponta que, de modo geral, 80% da população de baixa estatura que procura atendimento médico não tem um fator etiológico reconhecido e tais crianças são diagnosticadas com BEI. O diagnóstico ocorre por exclusão, avaliando a história clínica, exame físico, além da relação entre os segmentos superior e inferior (COHEN *et al.*, 2008).

2.2 TRATAMENTO COM HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Hormônio do crescimento trata-se de um polipeptídio (cadeia de aminoácidos) produzido e secretado por células específicas localizadas na hipófise anterior, e tem como principal função promover o crescimento e o desenvolvimento corporal. Além disso, atua na regulação do metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas (THORNER *et al.*, 1998).

A secreção do GH ocorre de maneira pulsátil e é controlada por mecanismos de *feedback*, de forma rigorosa, o qual envolve principalmente duas proteínas hipotalâmicas, o hormônio liberador de GH (GHRH, *growth hormone releasing hormone*), que atua no estímulo da secreção, e a somatostatina, que tem ação inibitória (SEICK e BOGUSZEWSKI, 2003).

Para a promoção do crescimento, a ação do GH ocorre de duas formas: a) forma direta, por meio de ligação aos seus receptores na placa de crescimento; e b)

indireta, por meio do estímulo da produção hepática e tecidual do fator de crescimento insulina símile-1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). O IGF-1 tem ações endócrinas, autócrinas e parácrinas, e tem papel tanto no crescimento fetal como pós-natal, além de atuar também no mecanismo de retroalimentação negativa sobre a hipófise (SEICK e BOGUSZEWSKI, 2003).

O tratamento com hormônio do crescimento, em crianças com BE, tem por objetivos aumentar a velocidade de crescimento, normalizar a estatura durante a infância e a adolescência e, principalmente, melhorar a estatura final (FRINDIK e BAPTISTA, 1999; BOGUSZEWSKI e BOGUSZEWSKI, 2008).

De acordo com Saenger (2002), crianças com diagnóstico de DGH devem iniciar o tratamento com GH o mais precocemente possível. Tal fato é confirmado pelo estudo produzido no Reino Unido em 2004, o qual contou com a participação de 337 pacientes pré-púberes com diagnóstico de DGH. Os autores observaram que crianças com idade cronológica menor apresentaram melhor resposta ao tratamento com GH – maior incremento de estatura (COLE, HINDMARSH e DUNGER, 2004).

Em estudo realizado em 2019, os autores concluíram que o tratamento com GH em crianças com diagnóstico de baixa estatura, nascidas PIG, pode levar à altura adulta dentro do esperado para o alvo genético. O estudo apontou também que a eficácia do tratamento depende do quanto mais precoce for iniciado o tratamento e que o essencial é a normalização da estatura antes da puberdade (CARDOSO-DEMARTINI, BOGUSZEWSKI e ALVES, 2019).

Quanto ao tratamento de crianças com BEI, em revisão sistemática publicada em 2008, os autores apresentaram ensaios clínicos, cujos resultados sugerem que a terapia com GH pode aumentar o crescimento a curto prazo de crianças com tal diagnóstico, e esse ganho pode variar até 0,7 DP em um ano (BAKKER *et al.*, 2008).

Com relação ao impacto do tratamento com GH na voz de crianças com baixa estatura, poucos estudos foram realizados até o momento. Um estudo realizado com crianças pré-púberes, na década de 1980, verificou o impacto do tratamento com GH em grupo de crianças com hipopituitarismo, com idades que variavam entre 6 a 15 anos, por um período de 23 meses. Os resultados apontaram que o tratamento com GH desempenha um papel importante na maturação do aparelho fonador da criança, atuando no decréscimo da frequência fundamental da voz (HOFFMAN, SUPA e TOSI, 1984).

Outro estudo, realizado em população de meninas com Síndrome de Turner, Menke *et al.* (2011) investigaram o efeito do tratamento com GH na F_0 em 133 meninas sindrômicas. Os autores concluíram que as vozes das meninas não tratadas com o hormônio são relativamente agudas e que a combinação de GH e oxandrolona diminui a F_0 de uma maneira dose-dependente.

2.3 VOZ

A voz é resultado da integração de diversos mecanismos associados ao aparelho fonador, dentre eles: aerodinâmicos, aqueles relacionados à respiração e fluxo de ar transglótico; mecanismos fonatórios, associados à laringe e vibração glótica; e os acústicos, como é o caso da ressonância vocal (BEHLAU; AZEVEDO e MADAZIO, 2001; COLTON, CASPER e LEONARD, 2010).

Fisiologicamente, a voz é gerada na laringe (fonte glótica), pela aproximação e vibração das pregas vocais (PPVV) durante a expiração. Ela é determinada pelo número de ciclos que as PPVV fazem em um segundo, denominado por frequência fundamental (F_0), e por diversas frequências múltiplas dessa frequência, denominadas de harmônicos. Tal processo é resultado natural do comprimento das pregas vocais – alongamento, massa em vibração e tensão envolvida na emissão (BEHLAU; AZEVEDO e MADAZIO, 2001; SUNDBERG, 2015).

Após ser produzido pela fonte glótica, o som é direcionado para o trato vocal, que age como um filtro acústico, exercendo a função de transferência de energia, amplificando e amortecendo determinados harmônicos de acordo com a configuração do trato vocal e com as posições dos articuladores (lábios, língua, véu palatino, mandíbula e laringe), o que resultará em variações na qualidade da voz (BEHLAU; AZEVEDO e MADAZIO, 2001).

2.3.1 Características laríngeas e vocais na infância

Na infância, as características anatômicas da laringe são muito semelhantes nos meninos e nas meninas, o que, muitas vezes, dificulta a identificação do sexo do falante, principalmente nas emissões vocais sustentadas. Tais características começam a se distinguir entre os sexos com a proximidade e o início da puberdade (BEHLAU; AZEVEDO e PONTES, 2001).

A laringe infantil localiza-se mais alta no pescoço, quando comparada à anatomia do adulto, e é de configuração cônica, como um funil. Possui cartilagens delicadas e muito mais compactadas, ou seja, mais próximas umas das outras, o que torna o tubo laríngeo mais curto (ARONSON, 1999; BEHLAU; AZEVEDO e PONTES, 2001).

Quanto às PPVV, na criança elas são anatomicamente mais curtas que as do adulto, além de possuírem uma estrutura de mucosa considerada imatura, muito mais espessa e com camadas da lâmina própria indiferenciadas (KURITA, NAGATA e HIRANO, 1983). Tais características, segundo a literatura (BEHLAU *et al.*, 2008), podem contribuir para uma qualidade vocal delgada, com pouca estabilidade e com desvios de sopro e de rugosidade (TAVARES *et al.*, 2011).

Em estudo desenvolvido com o objetivo de descrever a ocorrência de disfonia na população infantil, com idade entre 6 e 10 anos, identificou que 34,14% da amostra apresentou alteração de voz. Os autores observaram que os parâmetros de qualidade vocal mais desviados foram sopro e rugosidade, consecutivamente (OLIVEIRA *et al.*, 2011).

No estudo de Lopes *et al.* (2015), os autores caracterizaram perceptivo-auditivamente a qualidade vocal de 93 crianças, com idades entre 3 e 10 anos. Eles identificaram que 88% da amostra apresentaram algum grau de desvio vocal; e a maioria das crianças apresentou uma alteração de grau leve nos seguintes parâmetros: rugosidade (47%), instabilidade (45%), sopro (37%) e tensão (37%).

Quanto às demais características vocais nessa população, a literatura aponta que, até a puberdade, as variações vocais na população infantil podem chegar a uma oitava e meia de extensão. Além disso, a frequência fundamental média da voz infantil fica em torno de 250 Hz, caracterizando uma voz de *pitch* agudo (BEHLAU; AZEVEDO e PONTES, 2001).

2.3.2 Distúrbios vocais e baixa estatura

A relação entre baixa estatura e distúrbios vocais é antiga na literatura. Isso se dá pelo fato de o principal impacto vocal, reportado na caracterização de síndromes, mutações genéticas e doenças que cursam com baixa estatura, como o DGH, estar relacionado à alteração do *pitch* vocal – voz de tonalidade mais aguda

que o esperado para a idade e sexo (HOFFMAN; SUPA e TOSI, 1984; MOORE *et al.*, 2005, BARRETO *et al.*, 2009, MENKE *et al.*, 2011).

Nesse sentido, estudos veem sendo desenvolvidos com o objetivo de descrever as características vocais de indivíduos com baixa estatura, além de buscar entender as consequências do GH na função vocal e no desenvolvimento laríngeo dessa população (BARRETO *et al.*, 2009; MENKE *et al.*, 2011; VALENÇA *et al.*, 2012; ANDRADE *et al.*, 2018; REINHEIMER *et al.*, 2019).

Um estudo realizado na década de 1980 verificou o impacto do tratamento com GH na qualidade vocal (espectrografia), F_0 e pausas articulatórias em grupo de 13 crianças de baixa estatura, diagnosticadas com hipopituitarismo, e pareadas por idade e sexo com um grupo controle, por um período de 23 meses. Os resultados apontaram que o grupo estudado apresentou medidas de F_0 maiores que o grupo controle na avaliação pré tratamento, e que tais medidas sofreram decréscimo após o tratamento hormonal. No entanto, o estudo contou somente com a primeira avaliação do grupo controle, o que não possibilitou a comparação do desenvolvimento vocal de ambos os grupos após o tratamento (HOFFMAN, SUPA e TOSI, 1984).

No Brasil, a principal população de baixa estatura que vem sendo estudada com relação aos aspectos vocais, encontra-se no Sergipe (nordeste brasileiro), no município de Itabaianinha. São aproximadamente 100 indivíduos afetados, ao longo de sete gerações, por mutação do gene do receptor do GHRH, a qual resulta em níveis séricos muito baixos de GH (SALVATORI *et al.*, 1999). Esses indivíduos apresentam nanismo, com estatura adulta variando de 105 a 135 cm, além de características craniofaciais pontuais, como nariz subdesenvolvido e redução do volume craniofacial, o que lhes confere uma face característica de “boneca” (VALENÇA *et al.*, 2016; REINHEIMER *et al.*, 2019).

Os estudos desenvolvidos nessa população, os quais avaliaram as consequências do DGH na função vocal, apontaram como principais achados a voz aguda e estridente, com F_0 aumentada e muito semelhante em ambos os sexos, acima de 200 HZ, não somente na idade adulta, mas também na infância e adolescência (BARRETO *et al.*, 2009; VALENÇA *et al.*, 2012).

Além da F_0 aumentada, os autores Valença *et al.* (2016), com o objetivo de caracterizar as frequências de formantes nessa população de baixa estatura severa, observaram que a maioria das frequências de formantes também têm valores

aumentados, sugerindo cavidades faríngeas de dimensão reduzida, o que desfavorece o efeito do gênero na estrutura dos formantes e mantém uma previsão acústica pré-púbere.

Com o objetivo de possibilitar mais evidências na associação entre dimensões craniofaciais e *pitch* agudo, foram realizados dois estudos cefalométricos nessa população adulta de DGH não tratados. Os estudos apontaram dimensões craniofaciais lineares reduzidas, especialmente comprimento da maxila e da mandíbula (OLIVEIRA-NETO *et al.*, 2011), e correlação negativa entre comprimento da maxila e da mandíbula e F_0 , mais expressiva em homens (Valença *et al.*, 2016). Tais estudos concluíram que dimensões craniofaciais reduzidas podem contribuir para um trato vocal encurtado, o que trará impacto no *pitch* vocal.

Barreto *et al.* (2009) avaliaram as consequências da DGH sobre a função vocal e laríngea de 23 adultos não tratados. Os participantes foram submetidos ao exame de videoestroboscopia, à avaliação vocal perceptivo-auditiva e acústica e à autoavaliação vocal. Os resultados apontaram uma alta prevalência de sinais de refluxo laringofaríngeo, F_0 aumentada, constrição laríngea e valores alterados de rugosidade, sopro e tensão.

3 MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo observacional, analítico de coorte.

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

A coleta de dados do presente estudo foi realizada na Unidade de Endocrinologia Pediátrica (UEP) do Complexo Hospital de Clínicas, da Universidade Federal do Paraná, no período de dezembro de 2016 a novembro de 2019.

3.3 CASUÍSTICA

3.3.1 População alvo para o Grupo Pesquisa (GP)

Entre os anos de 2016 e de 2018, 196 crianças atendidas na UEP com diagnóstico de baixa estatura, de ambos os sexos, foram encaminhadas para o tratamento com GH. Deste grupo, com idades entre 6 meses a 16 anos, 56 crianças foram diagnosticadas como Deficiência de GH, 61 como Pequenas para Idade Gestacional e, 79, como Baixa Estatura Idiopática.

3.3.2 População alvo para o Grupo Controle (GC)

O grupo controle foi composto por crianças do Ambulatório de Hipotireoidismo Congênito da UEP, as quais estivessem em acompanhamento regular na instituição, em uso adequado de *L*-tiroxina, com exames de função tireoidiana (T4 livre e TSH), valores de IGF-1 e velocidade de crescimento normais.

Cabe ressaltar que as crianças dessa população, diante de tratamento precoce e adequado para a doença, apresentam características vocais semelhantes às apresentadas sem a doença (DASSIE-LEITE *et al.*, 2018), crescimento normal e idade de início da puberdade semelhante ao da população geral (SILVEIRA, 2012).

O GC foi inserido no estudo com o objetivo de estabelecer comparação entre as crianças com baixa estatura tratadas com GH e as com crescimento considerado normal para a idade.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

3.4.1 Inclusão no Grupo Pesquisa (GP)

Foram incluídas no GP crianças:

- Com diagnóstico de DGH, baseado nos aspectos clínicos, auxológicos e laboratoriais;
- Com diagnóstico de PIG, com testes de estímulo de GH normais;
- Com diagnósticos de BEI;
- De ambos os sexos;
- Com idade cronológica ≥ 5 anos;
- Pré-púberes (critérios de Tanner, 1962, citado por Marshall e Tanner, 1970);
- Cujos pais e/ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.4.2 Inclusão no Grupo Controle (GC)

Crianças portadoras de hipotireoidismo congênito em acompanhamento regular na UEP com:

- Crescimento normal;
- Pareadas com o GP por idade cronológica e sexo;
- Idade cronológica ≥ 5 anos;
- Pré-púberes (critérios de Tanner, 1962);
- Provas de função tireoidiana normais;
- Valores séricos de IGF-1 normais;
- Cujos pais e/ou responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

3.5.1 Exclusão do GP e do GC

- Não colaboração com a realização das avaliações propostas pela pesquisa;
- Não comparecimento a todas as etapas da coleta de dados;
- Possuir diagnóstico de síndromes e/ou doenças que interfiram no crescimento longitudinal e/ou no desenvolvimento laríngeo;
- Doenças pediátricas ou endocrinológicas crônicas que interferem no crescimento: doença celíaca, anemias e outras doenças hematológicas, broncopneumopatias, insuficiência renal, distúrbios metabólicos (acidose e alcalose), enteroparasitoses, doenças inflamatórias, doenças do metabolismo ósseo, cardiopatias congênitas ou adquiridas, Síndrome de Cushing, hiperplasia adrenal congênita, etc.
- Uso crônico de medicamento à base de glicocorticoides;
- Diagnóstico de alterações laríngeas e/ou vocais no passado/presente;
- Queixa auditiva;
- Resfriados, gripes, crises alérgicas (rinite/sinusite) ou obstruções agudas de vias aéreas no dia da avaliação.

3.6 POPULAÇÃO DE ESTUDO

A partir das 196 crianças que constituíram a casuística, foram excluídos:

- 29 pacientes púberes;
- 21 pacientes com outras doenças crônicas associadas;
- 12 pacientes com puberdade precoce;
- 11 pacientes que não compareceram à segunda etapa da pesquisa;
- 9 pacientes com impossibilidade de pareamento devido à incompatibilidade de estadiamento puberal do paciente controle;
- 4 pacientes com idade cronológica inferior a cinco anos;

- 4 pacientes com diagnóstico de alteração laríngea;
- 2 pacientes por não colaborarem com a avaliação vocal;
- 1 paciente por queixa de hipoacusia.

Desse modo, resultaram 103 pacientes elegíveis para a pesquisa.

3.7 AMOSTRA E TÉCNICA DE AMOSTRAGEM

3.7.1 Amostra GP

Foram selecionados 23 participantes de forma não probabilística, por conveniência, e em acordo com o cálculo do tamanho mínimo da amostra. As crianças foram recrutadas por meio de uma triagem dos elegíveis, realizada pela pesquisadora, a partir da consulta do histórico dos pacientes encaminhados para tratamento com GH.

A primeira avaliação das crianças selecionadas foi realizada no dia do início do tratamento com GH, dia em que suas famílias e/ou responsáveis recebiam o treinamento sobre o manuseio/uso do hormônio – treinamento realizado pela equipe de enfermagem na UEP. A avaliação seguinte foi agendada nos dias de consultas na UEP.

3.7.2 Amostra GC

A amostra do GC foi constituída por 23 crianças, pareadas com o GP quanto à idade cronológica e ao sexo, com tolerância de até três meses de diferença de idade entre os pares.

A seleção da amostra foi realizada também de forma não probabilística, por conveniência, via triagem do histórico dos pacientes em atendimento no Ambulatório de Hipotireoidismo Congênito. As duas avaliações vocais desse grupo ocorreram nos dias de consultas na UEP.

3.8 HIPÓTESES

De acordo com o carácter associativo da hipótese de estudo, as variáveis referentes à alteração de voz foram estabelecidas como variáveis dependentes e a baixa estatura como variável independente principal. As hipóteses nulidade e alternativa foram estabelecidas da seguinte forma:

- **H₀:** Crianças com baixa estatura apresentam características vocais semelhantes às das crianças do GC antes e/ou após o tratamento com GH.
- **H₁:** Crianças com baixa estatura apresentam características vocais diferentes às das crianças do GC antes e/ou após o tratamento com GH.

3.9 VARIÁVEIS DO ESTUDO

3.9.1 Variável dependente

A variável dependente, ou seja, a alteração vocal, foi avaliada por:

- a) Anamnese fonoaudiológica (investigação da presença de queixa vocal);
- b) Qualidade de vida em voz (avaliação feita pelos pais);
- c) Avaliação perceptivo-auditiva;
- d) Avaliação acústica da voz.

3.9.2 Variáveis independentes

A variável independente, ou seja, a baixa estatura, foi avaliada via:

- a) Idade cronológica;
- b) Idade óssea;
- c) Medidas de peso, estatura, velocidade de crescimento (VC) e escore-z de estatura;
- d) Valores séricos de IGF-1.

3.9.3 Variáveis interferentes

- a) Problemas de via aérea (bronquite, asma, rinite, sinusite);
- b) Problemas gástricos (refluxo gastresofágico);

3.10 PROCEDIMENTOS

Os participantes de ambos os grupos foram submetidos aos mesmos procedimentos avaliativos – duas avaliações (Avaliação Pré e Avaliação Pós), com intervalo mínimo de 12 meses (e máximo de 14 meses) entre elas. Para o GP, a Avaliação Pré foi realizada no dia do início do tratamento com GH. Não foi possível realizar todas as avaliações do momento Pós no intervalo exato de 12 meses. Isso porque muitos participantes vinham do interior do Estado.

As duas avaliações consistiram em: avaliação vocal, antropometria, avaliação da idade óssea e análise laboratorial dos níveis de IGF-1.

3.10.1 Verificação dos critérios de elegibilidade

- Análise da história clínica do participante via prontuário médico, realizada pela pesquisadora, sob orientação e supervisão de um médico endocrinologista (orientador do trabalho);
- Entrevista com os pais e/ou responsáveis, compreendendo: aplicação de *check-list* de verificação de elegibilidade de inclusão no estudo (Apêndice 1); convite quanto à participação da pesquisa; e orientação sobre os objetivos do estudo;
- Estadiamento Puberal: foram incluídas crianças pré-púberes, de acordo com os critérios de Tanner (1962) – meninas sem tecido mamário (M1) e pilificação pubiana ausente (P1); e meninos com testículos em estágio infantil (T1, T2 ou T3) e pilificação pubiana ausente (P1). A avaliação foi realizada pelos médicos endocrinologistas da UEP no dia da avaliação fonoaudiológica.

3.10.2 Anamnese fonoaudiológica

A partir da verificação da elegibilidade para a participação da pesquisa, os participantes foram submetidos à anamnese fonoaudiológica, contendo questões relacionadas à identificação do participante (idade, data de nascimento, sexo), à existência de possíveis queixas vocais, e à presença das variáveis interferentes à avaliação vocal (problemas de via aérea e problemas gástricos).

O instrumento foi elaborado pela pesquisadora e aplicado aos responsáveis no início da avaliação fonoaudiológica (Apêndice 2).

3.10.3 Avaliação vocal

A avaliação vocal foi realizada nas instalações da UEP, individualmente e na presença do responsável pela criança. Cada participante foi orientado a permanecer sentado em uma cadeira e a seguir os comandos da avaliadora durante a gravação das amostras vocais.

As amostras vocais compreenderam: vogal sustentada /ε/, contagem de um a 10 e repetição do dissílabo “Pápa”, por meio da sentença-veículo “Diga o Pápa pra mim”. Todas as amostras foram emitidas em voz e fala habitual.

Quanto ao procedimento de gravação das amostras, foi realizado em um *notebook* da marca LENOVO®, por meio do *software* SOUND FORGE® (Sony Creative Software Inc, versão 6.0) e em formato *wave*. O microfone utilizado na captação foi o modelo unidirecional da marca SHURE® (Shure Inc, modelo SM58), posicionado aproximadamente 45° graus e a cinco centímetros da boca do participante, conectado a uma interface de som externa AUDIOBOX® (PreSonus Audio Electronics Inc, modelo 44VSL).

3.10.3.1 Edição das amostras

Os arquivos de áudio foram editados manualmente no programa AUDACITY® (versão 2.2.2), com a finalidade de padronizar as amostras, bem como de selecionar segmentos específicos para posterior análise.

Nas amostras de emissão sustentada, o primeiro e o último segundo foram desprezados para se evitar os períodos de instabilidade natural da voz. Já nas

amostras de contagem de números, a intensidade do sinal de áudio foi padronizada devido às diferenças ocorridas na calibração do microfone durante a captação das vozes.

Quanto à sentença “Diga o Pápa pra mim”, apenas a vogal /a/ da sílaba tônica do vocábulo pápa foi selecionado para análise. A principal função da utilização do plosivo /p/ conjuntamente à vogal /a/ foi facilitar a produção da vogal para crianças (VIEGAS, VIEGAS e BAECK, 2015).

3.10.3.2 Avaliação perceptivo-auditiva da voz

Posteriormente à edição das amostras, os registros de áudio referentes à contagem de números dos dois momentos de avaliação, Avaliação Pré e Avaliação Pós, de cada participante, foram exportados para o aplicativo GOOGLE DRIVE (Google Inc., 2019) e ordenados em pastas individuais para cada criança.

As pastas foram distribuídas casualmente, misturando-se as crianças dos grupos pesquisa e controle, e identificadas por um número, por exemplo, “Participante 1”. Cada pasta era acompanhada da informação sobre a idade e o sexo da criança. Dentro de cada pasta continham dois arquivos de áudio identificados pelas letras “A” e “B” consecutivamente, e ordenados aleatoriamente quanto aos dois momentos de avaliação. Para a realização da análise perceptivo-auditiva, foram convidados três fonoaudiólogos especialistas em voz, aqui denominados de Juiz 1, Juiz 2 e Juiz 3. Os juízes analisaram, de forma cega, os pares de vozes referentes aos dois momentos de avaliação de cada participante, e assinalaram, em protocolo desenvolvido pela pesquisadora, se as amostras eram iguais ou diferentes, do ponto de vista perceptivo-auditivo. Caso fossem diferentes, os juízes foram orientados a indicar quais parâmetros se diferenciavam entre as duas amostras.

Os parâmetros apresentados no protocolo (Apêndice 3), como alternativa de diferenciação entre as amostras, foram: *pitch*¹, rugosidade, soprosidade, tensão e padrão ressonantal (equilibrado, laringofaríngeo, faríngeo, hiponasal e hipernasal). Os juízes poderiam selecionar mais de um parâmetro caso fosse necessário.

¹ *Pitch*: Sensação psicoacústica de frequência (SUNDBERG, 2015).

Quanto ao item padrão ressonantal, caso o padrão analisado pelo juiz não estivesse entre as alternativas oferecidas no protocolo, a orientação dada foi a de indicar o termo que representasse tal ressonância, escrevendo-o em campo específico. Vinte por cento das amostras foram repetidas para possibilitar a análise estatística de concordância dos juízes.

Os dados da análise perceptivo-auditiva foram tabulados e foi aplicado o teste de Kappa para a verificação de concordância intra-avaliadores. Foi selecionada a análise perceptivo-auditiva do juiz 2, o qual obteve o melhor coeficiente de concordância. Os resultados obtidos por ele foram:

- Concordância ótima (coeficiente 1,0) para as variáveis “Amostras Iguais ou Diferentes” e “*Pitch*”; e
- Concordância substancial (coeficiente 0,6) quanto à diferença de resultado para todos os parâmetros vocais entre os momentos Pré e Pós.

3.10.3.3 Avaliação acústica da voz

A análise acústica foi realizada por meio de dois *softwares*: *software* VOXMETRIA® (CTS Informática, versão 2.5), a partir do qual foram extraídas as medidas de Frequência Fundamental, *Shimmer*, *Jitter* e Proporção *Glottal to Noise Excitation*; e *software* PRAAT® (Boersma and Weenink, versão 6.0.40), na obtenção das medidas dos Formantes F1, F2, F3 e F4.

- **Frequência Fundamental (F_0):** medida acústica correspondente ao número de ciclos glóticos produzidos pelas pregas vocais em um segundo (BEHLAU *et al.*, 2008, SUNDBERG, 2015). Tal medida foi extraída por meio da análise computadorizada de um trecho de amostra vocal estável – vogal é sustentada /*ɛ*/. Os valores médios esperados para criança ficam em torno de 250 Hz (BEHLAU, TOSI e PONTES, 1985).
- **Frequência Fundamental de Fala (FF):** medida acústica de variabilidade da F_0 (BEHLAU *et al.*, 2008), extraída por meio de análise computadorizada da emissão de fala encadeada (contagem de 1 a 10). Para se evitar a instabilidade vocal no início da emissão, bem como a alta variabilidade de frequência descendente (variabilidade melódica) que naturalmente ocorre nos finais de frases, a análise da FF foi aplicada ao

trecho de fala: “dois, três, quatro, cinco, seis, sete, oito, nove”; excluindo-se da amostra os trechos de fala: “um” e “dez”.

- **Shimmer:** parâmetro acústico relacionado às pequenas variações do controle da saída de ar pelas pregas vocais e das variações da intensidade da emissão. Tal medida mensura o quanto um ciclo glótico é distinto do anterior com relação à amplitude da onda sonora (BEHLAU *et al.*, 2008). Foi utilizado o parâmetro de normalidade do *software* VOXMETRIA®, que é de 0,0 a 6,5%.
- **Jitter:** medida correspondente às pequenas variabilidades de frequência que podem ocorrer nos ciclos glóticos a curto prazo (BEHLAU *et al.*, 2008). Foi utilizado o parâmetro de normalidade do *software* VOXMETRIA®, que é de 0,0 a 0,6%.
- **Proporção Glottal to Noise Excitation (GNE):** medida acústica que calcula o ruído produzido pela corrente de ar turbulenta gerada no trato vocal, em proporção ao componente de harmônicos do som produzido pelas pregas vocais (MICHAELIS, GRAMS e STRUBE, 1997). O valor de normalidade do *software* VOXMETRIA® é de 0,5 a 1,0 dB.
- **Formantes:** são frequências do sinal glótico amplificadas no trato vocal supraglótico. Os valores dos formantes são determinados pela modificação do posicionamento dos articuladores (língua, palato mole, lábios e mandíbula) e também pelo volume das cavidades de ressonância. O primeiro formante (F1) está relacionado ao estreitamento da faringe e ao abaixamento da mandíbula e da língua (anteriormente); o segundo formante (F2) refere-se à modificação do corpo da língua e do seu deslocamento horizontalmente; o terceiro formante (F3) relaciona-se ao tamanho da cavidade situada atrás dos incisivos; e o quarto formante (F4) está relacionado ao comprimento do trato vocal e à configuração do tubo da laringe (FANT, 1970; BEHLAU *et al.*, 2008; MAGRI, STAMADO e CAMARGO, 2009; LEE *et al.*, 2015).

3.10.3.4 Avaliação da qualidade de vida em voz

A avaliação referente aos possíveis impactos de um problema de voz na qualidade de vida da criança foi realizada por meio do protocolo Qualidade de Vida

em Voz Pediátrico (QVV-P) (BOSELEY *et al.*, 2006), o qual foi traduzido e validado para o português no ano de 2014 (RIBEIRO, PAULA e BEHLAU, 2014).

Trata-se de um protocolo de avaliação parental, composto por 10 questões afirmativas, sendo quatro delas relacionadas às dificuldades emocionais causadas pelo problema de voz – domínio socioemocional (DSE), e seis questões referentes às impossibilidades na realização das atividades do dia-a-dia, oriundas do problema vocal – domínio físico (DF). Cada domínio produz escores específicos, além do escore total, o qual considera todas as 10 questões (DT).

O protocolo foi entregue aos pais e/ou responsáveis pela criança, os quais foram orientados quanto ao objetivo e a forma de preenchimento do instrumento (ANEXO 1). Em caso de dificuldade de compreensão, a pesquisadora lia as questões em voz alta, sempre tomando o cuidado para não induzir as respostas.

As respostas às questões são assinaladas em escala de Likert de 5 pontos:

- 0 indica "não é um problema";
- 1 considera o problema de voz como sendo "pequeno";
- 2 indica que "é um problema moderado";
- 3 "é um problema grande"; e
- 4 "é um problema muito grande".

Os escores do protocolo são obtidos através de uma fórmula específica (Anexo 2), cujos resultados quanto mais próximos estiverem de 100, indicam que melhor é a qualidade de vida em voz.

3.10.4 Antropometria

As medidas antropométricas selecionadas para o estudo, peso e estatura, foram realizadas pela equipe de enfermagem da UEP, no mesmo dia da avaliação vocal. Para a aferição, as crianças estavam com pés descalços e utilizando vestimentas leves.

O peso foi obtido por balança mecânica, da marca FILIZOLA® (São Paulo, SP), com graduação a cada 100g. A criança foi posicionada em pé, no centro da plataforma e com os braços ao longo do corpo. Já a estatura foi aferida com o estadiômetro AYRTON® Stadiometer Model S100 (Ayrton Corporation, USA), com

subdivisão de 0,1cm, e fixado à parede plana. O participante foi posicionado com os calcanhares (unidos), glúteos e ombros encostados ao estadiômetro, e a cabeça voltada para frente, orientada segundo o plano de Frankfurt.

Para a determinação dos escores-z de estatura e velocidade de crescimento utilizou-se o AUXOLOGY CALCULATOR PFIZER® (*Pfizer Endocrine Care*), segundo referências de Tanner e Whitehouse (TANNER E WHITEHOUSE, 1976). Escore-z trata-se uma escala que estima a distância de um valor observado em relação à mediana de uma população. Essa escala varia de - 6 a + 6 e indica quantos desvios padrão o dado obtido está afastado da mediana de referência (GOULART, 1997). Nesse caso, expressa a estatura da criança independente do sexo, em relação à população de referência. Os valores normativos, de acordo com Coutinho (2011), são:

- Escore-z acima de -2 DP: adequado para a idade;
- Escore-z acima de -3 DP e abaixo de -2 DP: baixa estatura para a idade;
- Escore-z inferior a - 3 DP: baixa estatura grave para a idade.

Em virtude de a amostra do presente estudo contar com crianças de ambos os sexos e com variabilidade cronológica, optamos por utilizar a medida de escore-z em substituição à variável “estatura”, em centímetros, por tornar a amostra homogênea para as análises.

Quanto à velocidade de crescimento (VC), tal medida refere-se ao incremento de estatura adquirido dentro de um período de tempo. Na presente pesquisa, foi adotado o período de tempo de um ano. A VC esperada para a fase pré-puberal é de 5 a 7 cm/ano (LONGUI, 1998).

3.10.5 Avaliação da idade óssea

A idade óssea dos participantes foi analisada pela radiografia de mãos e punhos, segundo o Atlas de Greulich-Pyle (1959) – referência adotada pela equipe médica da instituição (UEP). O laudo das avaliações foi emitido pelo médico endocrinologista orientador do trabalho.

3.10.6 Análise laboratorial dos níveis de IGF-1

As dosagens de IGF-1 foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR. Os valores de IGF-1 estão apresentados em ng/mL.

3.10.7 Procedimentos no Grupo Controle (GC)

Todos os procedimentos delineados para o GP foram igualmente aplicados ao GC, exceto quanto aos dados referentes ao tratamento da baixa estatura, extraídos dos prontuários das crianças do GP. Além disso, o GC foi submetido a dois exames laboratoriais extras, o TSH e o T4 Livre, os quais fazem parte do protocolo de acompanhamento do ambulatório de Hipotireoidismo Congênito.

3.10.7.1 Exames laboratoriais de TSH e T4 Livre

As dosagens de TSH e T4 Livre foram realizadas no Laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da UFPR, e a coleta do material fez-se no dia da consulta das crianças na UEP.

Os exames foram dosados por kit comercial (ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, 60064, EUA) e os valores de referência adotados foram: T4 Livre (0,71 - 1,85 ng/dL), segundo a American Academy of Pediatrics (2006); e TSH (0,49 - 4,67 mU/L), de acordo com os autores Rastolgi e La Franchi (2010).

3.11 TABULAÇÃO E GERENCIAMENTO DE DADOS

Os dados foram tabulados, exclusivamente pela pesquisadora, via planilha eletrônica (Microsoft Excel[®]) e encaminhados para a realização da análise estatística.

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados de forma descritiva e inferencial utilizando-se o *software* SPSS 25.0. A descrição das variáveis quantitativas foi realizada por meio

de medidas de variabilidade (desvio padrão), tendência central (média e mediana) e posição (mínimo, máximo, primeiro quartil e terceiro quartil).

A análise inferencial de associação entre os grupos e as variáveis qualitativas nominais, de duas categorias, foi realizada com o Teste Exato de Fisher, e a análise inferencial entre os grupos e as variáveis qualitativas nominais de múltiplas categorias, foi realizada com o Teste Qui-Quadrado de Pearson.

Para a comparação das variáveis normais em função do momento de avaliação, ou de dois grupos dependentes, foi realizado o Teste-T Pareado; e a comparação das variáveis não-normais em função do momento de avaliação, ou de dois grupos dependentes, foi realizada com o Teste de Wilcoxon. A comparação das variáveis normais, em função do grupo de pesquisa ou de dois grupos independentes, foi realizada com o Teste-Independente; e a comparação das variáveis não-normais em função do grupo de pesquisa, ou de dois grupos independentes, foi realizada com o Teste de Mann-Whitney.

Na comparação das variáveis normais em função de três grupos independentes, foi realizada com o ANOVA, e a comparação das variáveis não-normais, em função de três grupos independentes, foi realizada com o Teste de Kruskal-Wallis. Nos casos em que houve diferença, foi realizado um teste de comparações múltiplas.

Para análise de concordância na avaliação perceptivo-auditiva da voz, foi utilizado o coeficiente de concordância de Kappa, considerando os seguintes valores de coeficiente: < 0,20 fraca; de 0,21 a 0,40 razoável; de 0,41 a 0,60 moderada; de 0,61 a 0,80 substancial (forte); e acima de 0,81 quase perfeita (LANDIS e KOCH, 1997).

A correlação entre as variáveis quantitativas não-normais foi realizada com o Teste de Correlação de Spearman. Considerou-se um nível de significância de 5% em todas as análises inferenciais.

3.13 CÁLCULO DO TAMANHO MÍNIMO DA AMOSTRA

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado por meio de teste de hipóteses com o Teste-T pareado, utilizando-se o *software* ACTION STAT (3.6.331.450). Os parâmetros adotados para o teste foram α de 5%, β de 20% e K de 80%. Para o cálculo foi utilizado um estudo piloto com 20 participantes do Grupo

Pesquisa, e a variável F_0 (análise acústica da voz) foi selecionada para estimar a variabilidade da intervenção.

Foram utilizados os seguintes parâmetros dessa variável: diferença média entre os momentos pré e pós de 12,16Hz e desvio padrão agrupado de 14,01Hz. O tamanho da amostra calculado foi de 13 participantes por grupo.

3.14 ÉTICA EM PESQUISA

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (CEP/HC/UFPR), sob o número 1.480.309/2016-03, em 06/04/2016 (Anexo 3). Foram respeitadas todas as orientações da Resolução n.º 466, de 12 de dezembro de 2012, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP). Os pais e/ou responsáveis pelos indivíduos da pesquisa foram orientados quanto aos objetivos da pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice 4).

3.15 FOMENTO PARA A PESQUISA

A pesquisadora recebeu bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES de outubro de 2016 a maio de 2020.

4 RESULTADOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

A amostra foi constituída por 46 crianças pré-púberes, de ambos os sexos, as quais foram distribuídas em dois grupos, Grupo Pesquisa e Grupo Controle. Os participantes do GC foram pareados ao GP, quanto à idade cronológica e ao sexo.

4.1.1 Características do Grupo Controle (GC)

O GC foi composto por 23 crianças com diagnóstico de hipotireoidismo congênito, tratadas adequadamente com *L*-tiroxina, eutireoideas clínica e laboratorialmente, e com VC normal. O grupo foi constituído de 13 indivíduos do sexo feminino (56,52%), com média de idade cronológica (IC), na primeira avaliação, de $8,6 \pm 1,6$ anos, variando de 5,8 a 11,5 anos.

As médias dos valores de T4 Livre e TSH do GC são apresentadas na Tabela 1. Podem ser observados valores dentro da normalidade em ambos os momentos de avaliação, conforme os valores de referência².

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS LABORATORIAIS DO GRUPO CONTROLE

Momento	T4 Livre (ng/dl)				TSH (mU/L)			
	Média	DP	Min.	Máx.	Média	DP	Min.	Máx.
Pré	1,36	0,22	1,03	1,84	3,06	1,99	0,33	6,25
Pós	1,44	0,33	0,89	2,2	2,77	1,53	0,54	5,43

FONTE: O autor (2020).

DP: Desvio Padrão.

4.1.2 Características do Grupo Pesquisa (GP)

O GP foi constituído por 23 crianças diagnosticadas com baixa estatura, sendo 13 do sexo feminino (56,52%), com média de IC, na primeira avaliação, de

² Valores de referência: T4 Livre (0,71 - 1,85 ng/dl), segundo a *American Academy of Pediatrics* (2006); e TSH (0,49 - 4,67 mU/L), de acordo com Rastolgi e La Franchi (2010).

8,9 \pm 1,7 anos, variando de 5,6 a 11,7 anos; e com velocidade de crescimento (cm/ano) pré-tratamento, de 3,96 \pm 0,50.

Quanto à etiologia da baixa estatura, o grupo foi composto por:

- Oito (34,8%) crianças com diagnóstico de Déficit de Hormônio do Crescimento (DGH);
- Oito (34,8%) crianças diagnosticadas com Baixa Estatura Idiopática (BEI); e
- Sete (30,4%) crianças com diagnóstico de Pequeno para a Idade Gestacional (PIG).

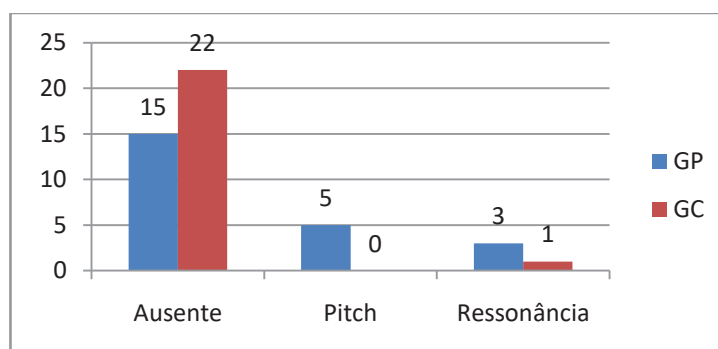
A média da dose de GH administrada às crianças durante o primeiro ano de tratamento (intervalo de tempo entre a avaliação vocal Pré GH e Pós GH) foi de 0,13 \pm 0,1 U.I./Kg/dia (0,03-0,05 mg/kg/dia).

4.2 COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS GP E GC

4.2.1 Comparação entre os grupos quanto à presença de queixa vocal

Durante a realização da anamnese, oito (34,78%) pais e/ou responsáveis do GP referiram a existência de queixa e apenas 1 (4,35%) no GC. O Gráfico 1 apresenta a distribuição das categorias da variável queixa vocal nos dois grupos. Observou-se significância na comparação entre os grupos ($p=0,026$).

GRÁFICO 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS CATEGORIAS DA VARIÁVEL QUEIXA VOCAL NOS GRUPOS GP E GC



FONTE: O autor (2020).

NOTA: Teste Qui-Quadrado de Pearson na comparação entre grupos: $p=0,026^*$.

4.2.2 Comparação entre os grupos quanto aos dados do Protocolo QVV-P

Com relação aos resultados do protocolo “Qualidade de Vida em Voz Pediátrico (QVV-P)”, ambos os grupos apresentaram valores significativamente maiores na avaliação Pós para as seguintes variáveis: variável DF no GP ($p=0,020$), com escore médio de $95,29 \pm 12,20$; e variáveis DF ($p=0,041$) e DT ($p=0,041$) para o GC, com escores médios de $99,46 \pm 1,90$ e $99,67 \pm 1,14$, respectivamente (Tabela 2).

Embora existam diferenças quanto aos momentos Pré e Pós em ambos os grupos, os valores das duas avaliações são compatíveis com crianças vocalmente saudáveis.

TABELA 2 – COMPARAÇÃO DO PROTOCOLO QVV-P ENTRE OS GRUPOS GP E GC

Variável	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	1Q	Mediana	3Q	p-valor
Grupo Pesquisa									
DF	Pré	93,11	11,89	45,80	100,00	87,50	95,80	100,00	0,020*
	Pós	95,29	12,20	45,80	100,00	100,00	100,00	100,00	
DSE	Pré	99,16	2,23	93,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,593
	Pós	99,46	2,61	87,50	100,00	100,00	100,00	100,00	
DT	Pré	95,24	7,79	67,50	100,00	92,50	97,50	100,00	0,087
	Pós	96,52	8,42	67,50	100,00	100,00	100,00	100,00	
Grupo Controle									
DF	Pré	97,47	5,72	75,00	100,00	95,80	100,00	100,00	0,041*
	Pós	99,46	1,90	91,70	100,00	100,00	100,00	100,00	
DSE	Pré	98,91	5,21	75,00	100,00	100,00	100,00	100,00	0,317
	Pós	100,00	0,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	
DT	Pré	98,04	5,33	75,00	100,00	97,50	100,00	100,00	0,041*
	Pós	99,67	1,14	95,00	100,00	100,00	100,00	100,00	

FONTE: O autor (2020).

Teste de Wilcoxon

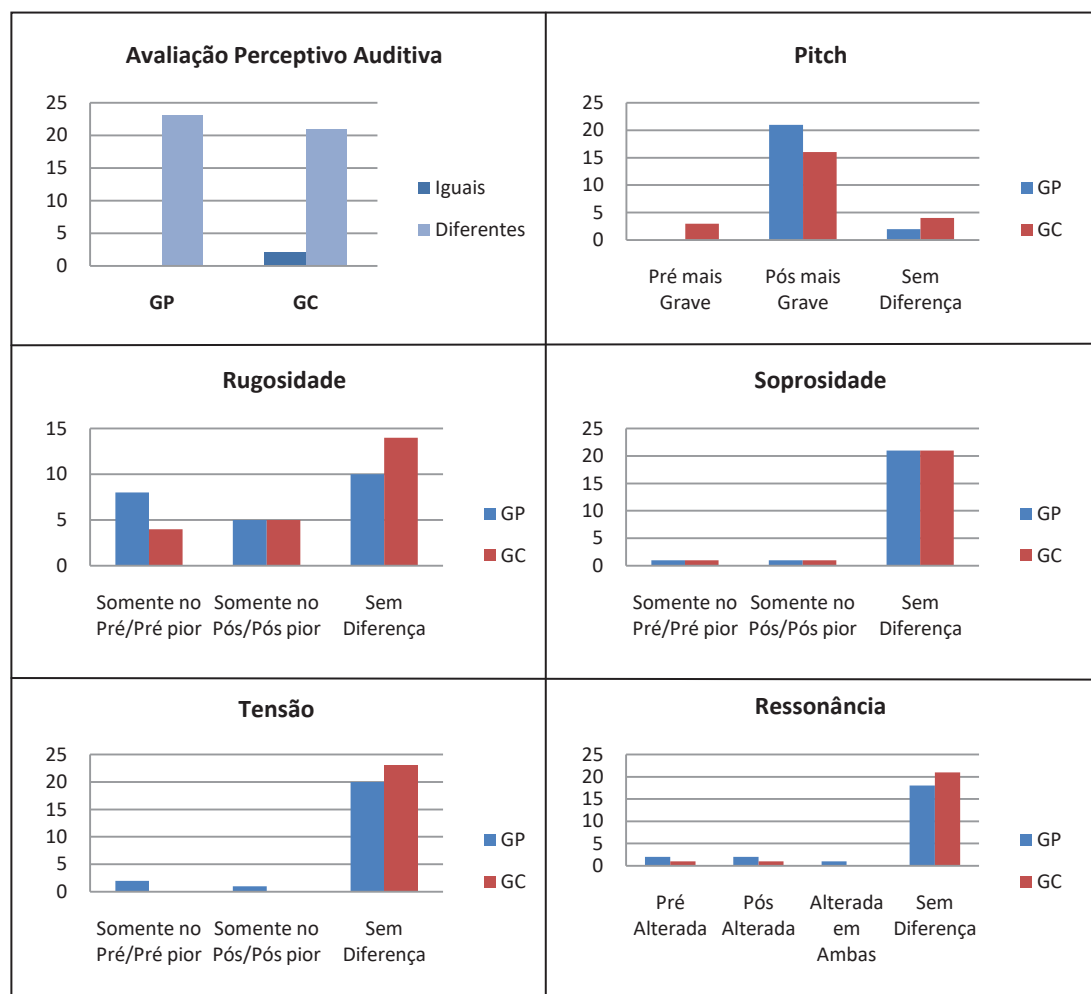
DF: Domínio físico; DSE: Domínio Socioemocional; DT: Domínio Total; DP: desvio padrão; 1Q: primeiro quartil; 3Q: terceiro quartil.

4.2.3 Comparação entre os grupos quanto aos dados da avaliação perceptivo-auditiva

O Gráfico 2 apresenta os resultados da avaliação perceptivo-auditiva para as amostras de fala encadeada (números), nos momentos Pré e Pós, considerando se

eram “iguais ou diferentes”. Os grupos foram comparados como grupos independentes para os momentos Pré e Pós e não foi observada diferença quanto à presença dos parâmetros *pitch*, rugosidade, soprosidade, tensão e ressonância ($p > 0,05$).

GRÁFICO 2 - DISTRIBUIÇÃO DAS CATEGORIAS DA AVALIAÇÃO PERCEPTIVO-AUDITIVA DA VOZ NOS GRUPOS GP E GC



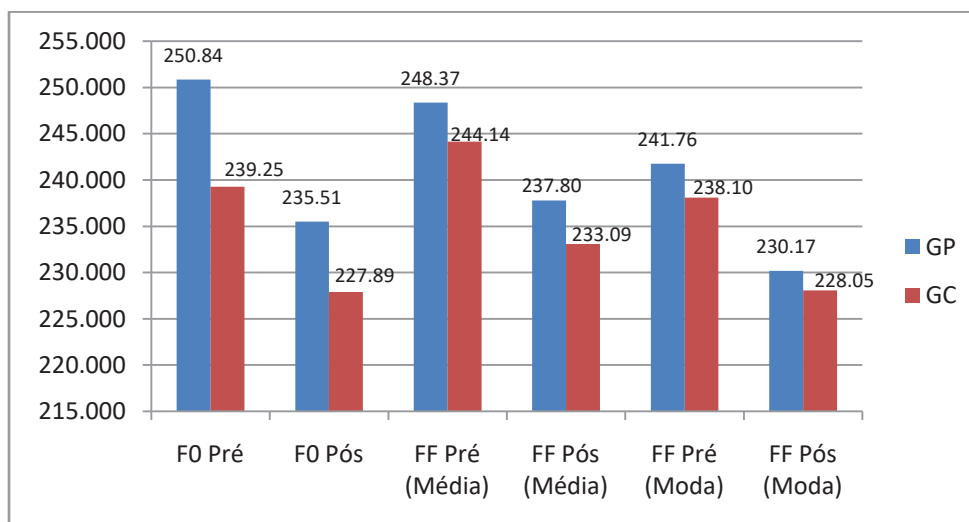
FONTE: O autor (2020).

NOTA: Teste Qui-Quadrado de Pearson ou Teste Exato de Fisher para comparação entre grupos: $p > 0,05$ em todos os cruzamentos.

4.2.4 Comparação entre os grupos quanto aos dados da avaliação Acústica Vocal

No que se refere à avaliação acústica vocal, o Gráfico 3 apresenta a comparação dos valores das medidas da frequência fundamental (emissão sustentada e fala encadeada) entre os grupos. Não houve diferenças significativas em nenhum dos momentos da avaliação.

GRÁFICO 3 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DA FREQUÊNCIA FUNDAMENTAL NOS GRUPOS GP E GC



FONTE: o autor (2020).

NOTA: Teste de Mann-Whitney para comparação entre grupos (GP Pré X GC Pré; e GP Pós X GC Pós): F_0 Pré ($p = 0,087$); demais cruzamentos ($p > 0,05$).

Os valores avaliação acústica vocal também foram comparados quanto ao momento de avaliação (Pré e Pós), para cada um dos grupos separadamente. Foram encontrados valores significativamente menores na avaliação Pós para todas as medidas de F_0 (emissão sustentada e fala) nos dois grupos (Tabela 3). Quanto aos demais parâmetros avaliados, *Jitter*, *Shimmer* e Proporção GNE, houve diferença somente para a variável *Shimmer* na avaliação Pós ($p = 0,013$) no GP, embora os valores estejam dentro do parâmetro de normalidade do *Software VOXMETRIA* (0,0 a 6,5).

TABELA 3 – COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO ACÚSTICA DA VOZ ENTRE GRUPOS QUANTO AO MOMENTO DE AVALIAÇÃO

(continua)

Variável	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana	p-valor
GP							
F_0 (média)	Pré	250,84	26,77	195,03	302,09	255,33	<0,001*
	Pós	235,51	24,64	168,74	298,87	236,49	
FF (média)	Pré	248,37	23,46	205,15	293,42	247,33	0,002*
	Pós	237,80	18,37	206,54	285,57	233,32	
FF (moda)	Pré	241,76	24,02	203,75	278,03	235,62	0,002*
	Pós	230,17	19,53	203,70	273,83	226,34	
<i>Jitter</i>	Pré	0,24	0,14	0,10	0,73	0,21	0,241
	Pós	0,41	0,74	0,08	3,78	0,23	

TABELA 3 – COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO ACÚSTICA DA VOZ ENTRE GRUPOS, QUANTO AO MOMENTO DE AVALIAÇÃO

QUANTIFICANDO O MOMENTO DE TRANSIÇÃO							(conclusão)	
Variável	Momento	Média	DP	Mínimo	Máximo	Mediana	p-valor	
GC	Shimmer	Pré	2,77	0,94	1,44	5,97	2,61	0,013*
		Pós	3,37	1,36	2,01	8,37	3,24	
	GNE	Pré	0,71	0,21	0,25	0,97	0,74	0,194
		Pós	0,75	0,18	0,37	0,98	0,75	
	F ₀ (média)	Pré	239,25	21,60	203,85	303,70	236,00	<0,001*
		Pós	227,90	22,69	195,45	300,28	227,12	
	FF (média)	Pré	244,14	21,99	215,08	306,48	235,24	<0,001*
		Pós	233,10	21,21	207,86	291,18	225,44	
	FF (moda)	Pré	238,10	21,57	200,46	290,93	235,98	<0,001*
		Pós	228,06	24,30	204,35	303,29	221,90	
Jitter	Pré	0,33	0,47	0,11	2,36	0,22	0,194	
	Pós	0,32	0,24	0,13	1,34	0,28		
Shimmer	Pré	3,60	1,89	1,51	10,74	3,39	0,346	
	Pós	3,15	1,07	1,81	5,84	2,99		
GNE	Pré	0,78	0,20	0,34	0,97	0,86	0,879	
	Pós	0,77	0,18	0,39	0,97	0,82		

FONTE: o autor (2020).

Teste de Wilcoxon

DP: desvio padrão; 1Q: primeiro quartil; 3Q: terceiro quartil.

Ainda com relação aos resultados da avaliação acústica, os valores de F₀ Pós e FF Pós foram subtraídos dos valores de F₀ Pré e FF Pré, respectivamente, para se obter a média de decréscimo destes parâmetros para o período de 12 meses. A partir da obtenção dos valores (denominados de “diferenças”), aplicou-se um teste de comparação entre os grupos (Tabela 4). Os resultados demonstram que o decréscimo da frequência fundamental ocorreu de forma semelhante para ambos os grupos pelo período de 12 meses.

TABELA 4 – COMPARAÇÃO DAS DIFERENÇAS ENTRE OS MOMENTOS PRÉ E PÓS DAS VARIÁVEIS DA AVALIAÇÃO ACÚSTICA VOCAL

(continua)

Variável	Grupo	Média	DP	Mínimo	Máximo	1Q	Mediana	3Q	p-valor
F ₀ (média) (diferença)	GP	-15,327	14,594	-47,600	1,420	-26,560	-10,680	-2,640	0,410
	GC	-11,358	13,599	-49,430	6,490	-16,870	-8,400	-2,820	
FF (média) (diferença)	GP	-10,570	13,084	-38,900	12,880	-17,920	-10,320	-1,870	0,852
	GC	-11,047	9,394	-26,790	5,950	-16,660	-13,620	-2,470	

TABELA 4 – COMPARAÇÃO DAS DIFERENÇAS ENTRE OS MOMENTOS PRÉ E PÓS DAS VARIÁVEIS DA AVALIAÇÃO ACÚSTICA VOCAL

(conclusão)									
Variável	Grupo	Média	DP	Mínimo	Máximo	1Q	Mediana	3Q	p-valor
FF (moda) (diferença)	GP	-11,594	14,142	-40,530	11,200	-22,250	-10,680	-1,350	0,974
	GC	-10,045	9,309	-19,460	12,360	-16,460	-14,080	-4,890	

FONTE: o autor (2020).

Teste de Mann-Whitney

DP: desvio padrão; 1Q: primeiro quartil; 3Q: terceiro quartil.

No que se refere à avaliação acústica da voz das medidas dos formantes, não houve diferença entre os momentos pré e pós para o GP (Tabela 5). Já no GC, os valores de F1 foram maiores na avaliação Pós ($p = 0,048$). Quanto à comparação entre grupos, não foram observadas diferenças significativas (Teste-T Independente, $p > 0,05$).

TABELA 5 – COMPARAÇÃO DA AVALIAÇÃO DAS MEDIDAS DOS FORMANTES ENTRE GRUPOS NAS AVALIAÇÕES PRÉ E PÓS

Variável	Momento	GP			GC		
		Média	DP	p-valor	Média	DP	p-valor
F1	Pré	983,13	143,23	0,687	941,29	77,57	0,048*
	Pós	967,75	147,68		998,47	84,35	
F2	Pré	1626,54	351,45	0,610	1585,26	291,19	0,227
	Pós	1674,45	275,15		1665,87	196,54	
F3	Pré	2761,21	732,09	0,473	2693,26	485,89	0,307
	Pós	2872,78	547,31		2810,30	354,30	
F4	Pré	4094,84	571,63	0,703	4044,59	494,85	0,550
	Pós	4047,05	520,00		4126,22	389,73	

FONTE: o autor (2020).

Teste-T Independente; DP: desvio-padrão.

Os valores dos formantes também foram comparados quanto ao sexo; os valores são apresentados na Tabela 6. Observa-se que o valor médio de F2 Pré foi significativamente maior nos meninos do GP, quando comparado ao grupo controle.

TABELA 6 – COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS DOS FORMANTES DE ACORDO COM O SEXO

(continua)

Variável	Grupo	Feminino				Masculino			
		N	Média	DP	p-valor	N	Média	DP	p-valor
F1 (Pré)	GP	13	973,72	172,99	0,699	10	995,36	99,75	0,082
	GC	13	952,72	87,35		10	926,42	64,05	
	GP	13	1002,24	131,43		10	922,90	162,25	
F1 (Pós)	GC	13	1006,49	59,71	0,916	10	988,04	111,47	0,309

TABELA 6 – COMPARAÇÃO DAS MEDIDAS DOS FORMANTES DE ACORDO COM O SEXO
(conclusão)

Variável	Grupo	Feminino				Masculino			
		N	Média	DP	p-valor	N	Média	DP	p-valor
F2 (Pré)	GP	13	1543,43	375,73	0,126	10	1734,60	301,25	0,004*
	GC	13	1745,43	263,79		10	1377,03	171,05	
F2 (Pós)	GP	13	1692,36	321,58	0,605	10	1651,16	214,73	0,438
	GC	13	1741,04	94,84		10	1568,14	252,31	
F3 (Pré)	GP	13	2656,45	776,51	0,242	10	2897,40	685,34	0,064
	GC	13	2937,47	334,22		10	2375,80	479,64	
F3 (Pós)	GP	13	2833,83	673,43	0,717	10	2923,42	350,00	0,197
	GC	13	2906,72	247,75		10	2684,96	440,60	
F4 (Pré)	GP	13	4006,99	598,03	0,497	10	4209,04	544,29	0,262
	GC	13	4144,78	401,52		10	3914,34	591,84	
F4 (Pós)	GP	13	4000,03	594,79	0,378	10	4108,16	426,54	0,872
	GC	13	4166,07	299,85		10	4074,41	496,11	

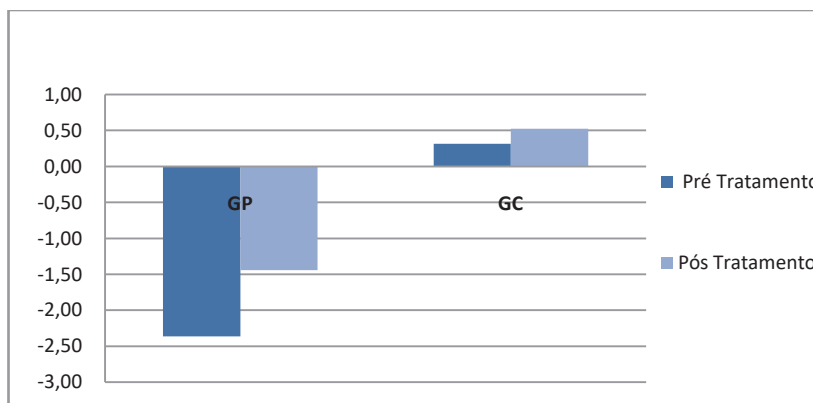
FONTE: o autor (2020).

Teste-T Independente; DP: desvio padrão.

4.2.5 Comparação entre os grupos quanto aos dados antropométricos

Abaixo, são apresentadas as médias das medidas antropométricas de escore-z de estatura (Gráfico 4) e peso (Gráfico 5) dos grupos GP e GC, nos dois momentos de avaliação. Houve aumento significativo no momento Pós para as duas variáveis em ambos os grupos ($p < 0,001$). Quanto à comparação entre grupos, o GP apresentou medidas de escore-z significativamente menores que o GC nas duas avaliações.

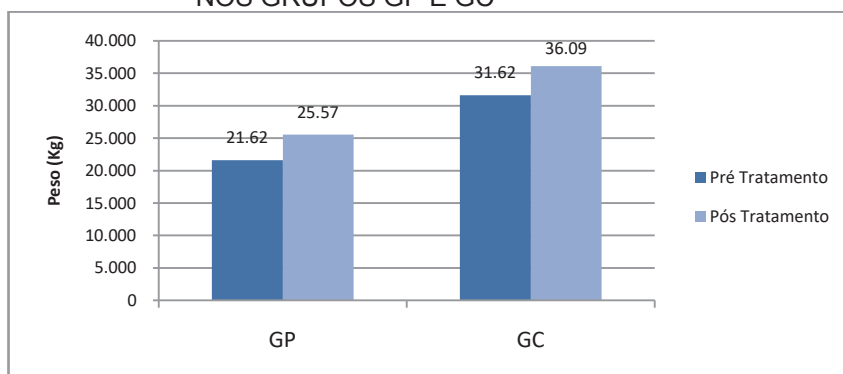
GRÁFICO 4 - DISTRIBUIÇÃO DAS MEDIDAS DE ESCORE-Z NOS GRUPOS GP E GC



FONTE: o autor (2020).

NOTA: Teste de Wilcoxon Pareado na comparação entre momentos: $p < 0,001$; Teste Mann-Whitney na comparação entre grupos (GP Pré X GC Pré; e GP Pós X GC Pós): $p < 0,001$.

GRÁFICO 5 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DA VARIÁVEL PESO NOS GRUPOS GP E GC

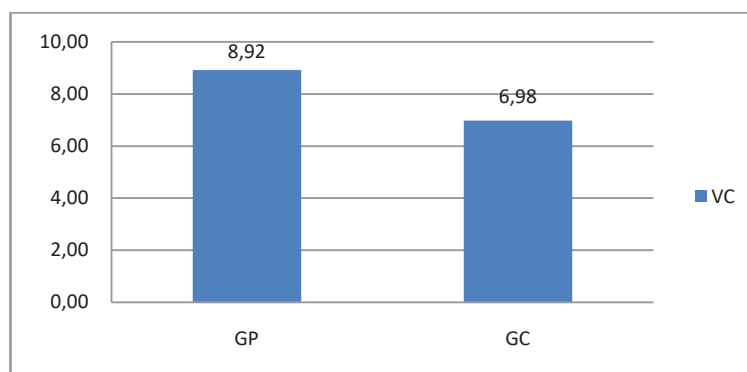


FONTE: o autor (2020).

NOTA: Teste-T Pareado na comparação entre momentos: $p < 0,001$; Teste-T Independente na comparação entre grupos (GP Pré X GC Pré; e GP Pós X GC Pós): $p > 0,05$.

Ainda com relação aos dados antropométricos, os resultados estatísticos apontaram que a velocidade de crescimento ($p < 0,001$) foi maior no grupo de baixa estatura. Os resultados são apresentados no Gráfico 6.

GRÁFICO 6 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DA VARIÁVEL VELOCIDADE DE CRESCIMENTO



FONTE: o autor (2020).

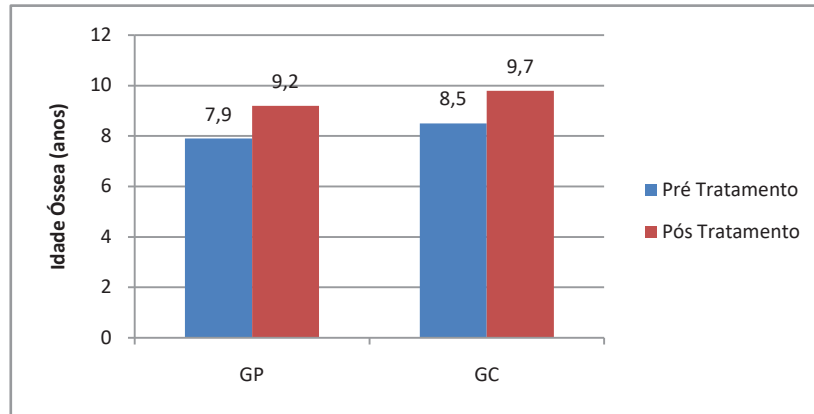
NOTA: Teste Mann-Whitney na comparação entre grupos: $p < 0,001$.

4.2.6 Comparação entre os grupos quanto aos dados de idade óssea e IGF-1

Abaixo são apresentadas as médias dos valores referentes à idade óssea (Gráfico 7) e ao IGF-1 (Gráfico 8) dos grupos GP e GC. Na comparação entre os dois momentos de avaliação, observou-se aumento significativo das duas variáveis

no momento Pós para os dois grupos. Quanto à comparação entre grupos, não foram observadas diferenças significativas ($p > 0,05$).

GRÁFICO 7 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DE IDADE ÓSSEA

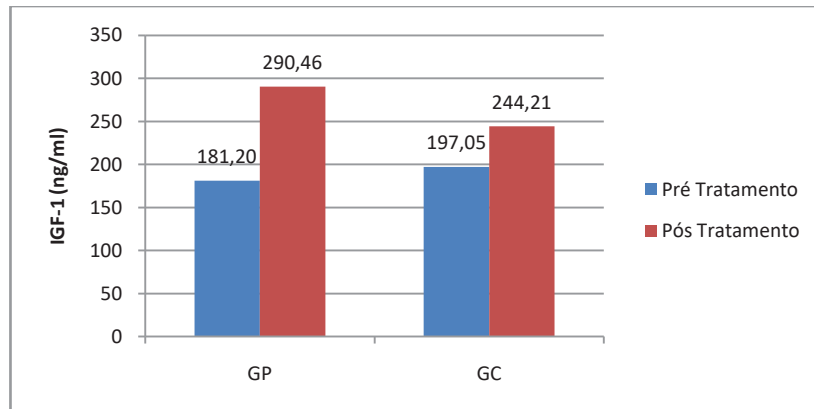


FONTE: o autor (2020).

NOTA: Teste de Wilcoxon na comparação entre momentos: GP (Idade Óssea: $p < 0,001$); GC (Idade Óssea: $p < 0,001$).

Teste de Mann-Whitney na comparação entre grupos (GP Pré X GC Pré; e GP Pós X GC Pós): $p > 0,05$ para todos os cruzamentos.

GRÁFICO 8 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DE IGF-1



FONTE: o autor (2020).

NOTA: Teste de Wilcoxon na comparação entre momentos: GP (IGF-1: $p = 0,004$); GC (IGF-1: $p = 0,048$).

Teste de Mann-Whitney na comparação entre grupos (GP Pré X GC Pré; e GP Pós X GC Pós): $p > 0,05$ para todos os cruzamentos.

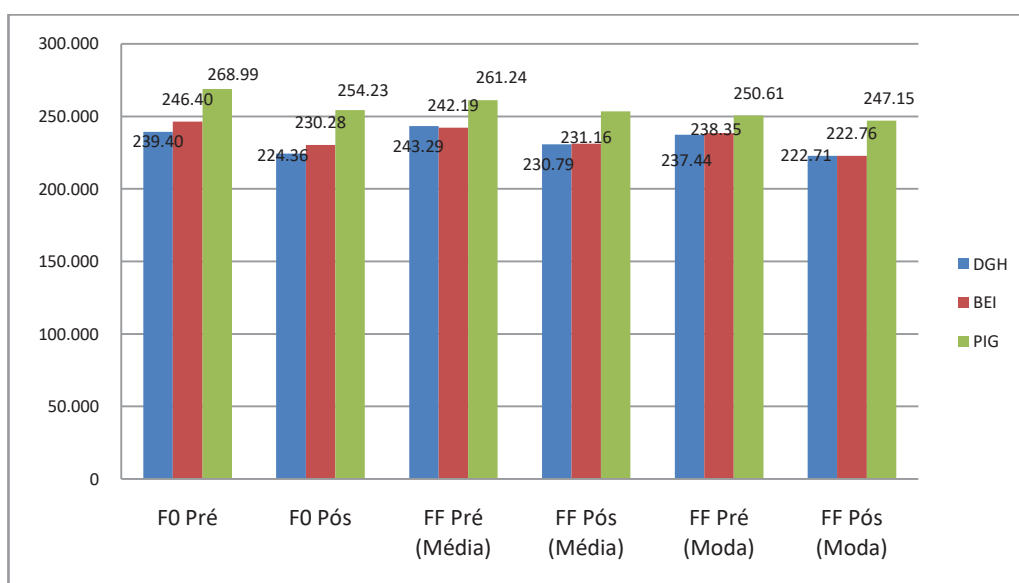
4.3 COMPARAÇÃO ENTRE OS SUBGRUPOS DO GP

Os participantes do GP foram subdivididos em três subgrupos, conforme o diagnóstico de baixa estatura:

- DGH = 8 participantes com o diagnóstico de Déficit de Hormônio do Crescimento;
- BEI = 8 participantes diagnosticados com Baixa Estatura Idiopática; e
- PIG = 7 participantes com o diagnóstico de Pequeno para a Idade Gestacional.

A partir da subdivisão, aplicaram-se testes comparativos entre eles quanto às variáveis escore-z de estatura e medidas da avaliação acústica. Houve diferença entre os subgrupos para as variáveis de FF média ($p=0,028$) e FF moda ($p=0,036$), no momento Pós. Para ambas as variáveis os participantes do subgrupo PIG apresentaram valores significativamente maiores que os dos subgrupos DGH e BEI (Gráfico 9).

GRÁFICO 9 - DISTRIBUIÇÃO DOS RESULTADOS DA AVALIAÇÃO ACÚSTICA EM FUNÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE BAIXA ESTATURA NO GP

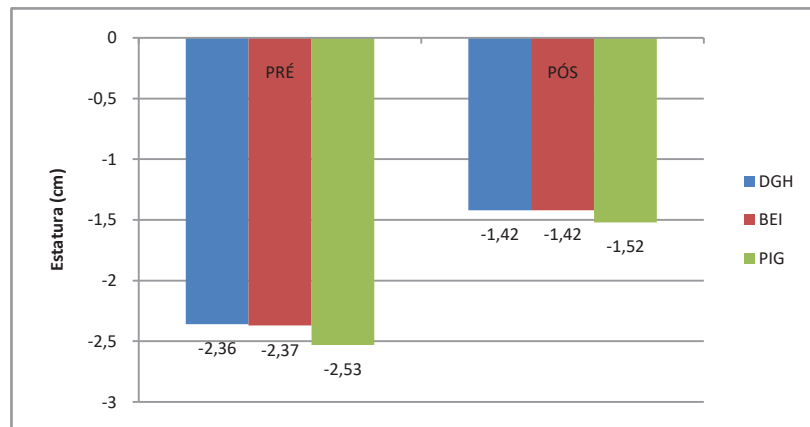


FONTE: o autor (2020).

NOTA: Teste de Kruskal-Wallis e Teste de Tukey: FF Média Pós ($p=0,028$; post-hoc: $PIG>DGH=BEI$); FF Moda Pós ($p=0,036$; post-hoc : $PIG>DGH=BEI$); $p>0,05$ para os demais cruzamentos.

O Gráfico 10 apresenta a distribuição das médias dos valores do escore-z de estatura dos subgrupos do GP. Observou-se diferença entre os subgrupos para as duas variáveis, estatura Pré ($p=0,035$) e estatura Pós ($p=0,043$), na qual o subgrupo DGH apresentou valores significativamente maiores que o PIG.

GRÁFICO 10 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DE ECORE-Z DE ESTATURA EM FUNÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE BAIXA ESTATURA NO GP

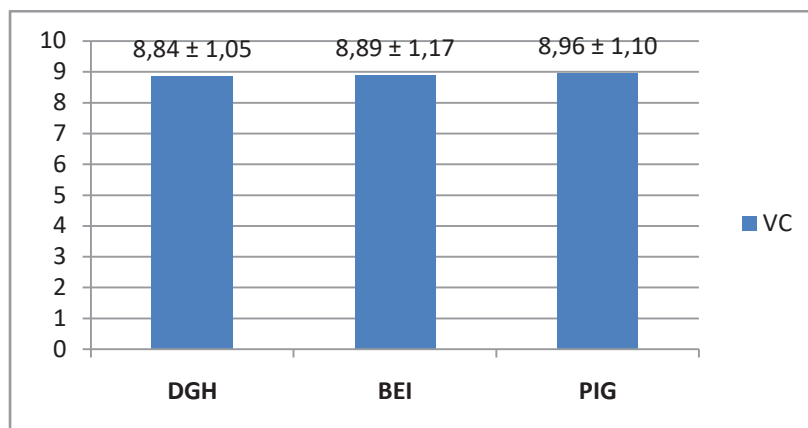


FONTE: o autor (2020).

NOTA: ANOVA e Teste de Tukey: Pré ($p=0,035$; post-hoc: DGH > PIG); Pós ($p=0,043$; post-hoc: DGH > PIG).

Quanto à velocidade de crescimento dos subgrupos, a distribuição dos resultados é apresentada no Gráfico 11. Não houve diferença para esta variável na comparação entre os subgrupos ($p>0,05$).

GRÁFICO 11 - DISTRIBUIÇÃO DAS MÉDIAS DE VC EM FUNÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE BAIXA ESTATURA NO GP



FONTE: o autor (2020).

NOTA: ANOVA na comparação entre grupos: $p>0,05$.

4.4 ASSOCIAÇÃO ENTRE OS RESULTADOS DAS AVALIAÇÕES

Os resultados referentes à avaliação vocal foram associados ou correlacionados aos dados coletados nas demais avaliações realizadas pelo presente estudo (antropometria, idade óssea e IGF-1). Tais associações/correlações

foram aplicadas aos dados de ambos os grupos, considerando-se os dois momentos de avaliação (Pré e Pós).

4.4.1 Avaliação acústica vocal, idade óssea e dados antropométricos

A diferença entre os valores das medidas acústicas dos momentos Pré e Pós foram correlacionados aos dados de IO e antropometria. Como apresentado na Tabela 7, não houve correlação entre as variáveis da avaliação acústica com idade óssea, escore-z de estatura e peso.

TABELA 7 – CORRELAÇÃO DAS DIFERENÇAS ENTRE AS VARIÁVEIS DE MEDIDAS ACÚSTICAS, IO E DADOS ANTROPOMÉTRICOS

		GP			GC		
		IO (diferença)	Escore-z (diferença)	Peso (diferença)	IO (diferença)	Escore-z (diferença)	Peso (diferença)
F0 (Média)	r	0,313	-0,133	0,059	0,010	0,075	0,001
(Diferença)	p-valor	0,147	0,545	0,788	0,963	0,734	0,995
FF (Média)	r	-0,083	0,112	-0,050	0,137	-0,171	-0,215
(Diferença)	p-valor	0,706	0,610	0,819	0,534	0,435	0,324
FF (Moda)	r	-0,061	0,141	-0,122	-0,030	-0,154	-0,373
(Diferença)	p-valor	0,783	0,521	0,580	0,890	0,482	0,080

FONTE: o autor (2020).

Teste de Spearman

R: Coeficiente de correlação; IO: Idade Óssea.

4.4.2 Medidas de formantes, idade cronológica, idade óssea e estatura

Os valores médios dos formantes F1, F2, F3 e F4, referentes aos dois momentos de avaliação, foram correlacionados aos dados de idade cronológica e estatura. A Tabela 8 apresenta os resultados do teste de correlação aplicado aos dois grupos.

Os resultados demonstram que houve correlação moderada entre as seguintes variáveis: negativa entre F2 (pós) e Estatura Pré ($r=-0,53$) no GP; e positiva entre F1 (pós) e Idade cronológica (0,68) no GC.

TABELA 8 – CORRELAÇÃO ENTRE FORMANTES, IC E ESTATURA NO GP E GC

		GP			GC		
		IC (pré)	Escore-z (pré)	Escore-z (pós)	IC (pré)	Escore-z (pré)	Escore-z (pós)
F1 (pré)	r	0,113	0,102	0,136	0,172	0,163	0,188
	p-valor	0,609	0,644	0,535	0,433	0,457	0,391
F1 (pós)	r	-0,395	-0,422	-0,318	-0,682	-0,466	-0,433
	p-valor	0,062	0,045*	0,139	<0,001*	0,025*	0,039*
F2 (pré)	r	0,114	0,111	0,083	0,217	0,325	0,340
	p-valor	0,605	0,613	0,706	0,319	0,130	0,113
F2 (pós)	r	-0,389	-0,529	-0,426	-0,423	-0,294	-0,243
	p-valor	0,067	0,009*	0,043*	0,044*	0,173	0,264
F3 (pré)	r	0,136	0,073	0,088	0,354	0,415	0,415
	p-valor	0,535	0,740	0,688	0,097	0,049*	0,049*
F3 (pós)	r	-0,078	-0,111	-0,083	-0,348	-0,330	-0,299
	p-valor	0,723	0,613	0,708	0,104	0,124	0,165
F4 (pré)	r	0,017	0,023	0,024	0,336	0,364	0,332
	p-valor	0,938	0,916	0,913	0,118	0,088	0,122
F4 (pós)	r	-0,034	-0,087	-0,092	-0,168	-0,050	-0,091
	p-valor	0,879	0,693	0,677	0,443	0,819	0,680

FONTE: o autor (2020).

Teste de Spearman

r: coeficiente de correlação; IC: idade cronológica.

5 DISCUSSÃO

Buscando melhor compreender a relação entre o tratamento com GH e desenvolvimento vocal em crianças pré-púberes com baixa estatura, o presente estudo teve como objetivo avaliar as características vocais dessa população, antes e após 12 meses de tratamento, comparando tais resultados a um grupo de crianças com crescimento normal.

O presente estudo recrutou crianças pré-púberes portadoras de HC como grupo controle, embora reconhecendo que a situação ideal seria trabalhar com crianças saudáveis. No entanto, não seria factível tê-las no estudo, visto que, por questões éticas (proteção ao participante de pesquisa), elas não poderiam ser submetidas a exames laboratoriais e de imagem, necessários para a investigação do crescimento. Além disso, o recrutamento dos dois grupos na mesma instituição pública, UEP-HC/UFPR, possibilitou ao estudo a participação de crianças do mesmo extrato social que, por consequência, não introduziu viés nos resultados.

É válido salientar também que o orientador e aluna recrutaram pacientes com HC, cujos testes de função tireoidiana evidenciaram adesão à reposição hormonal. Acrescido a isso, suas avaliações antropométricas apontavam normalidade no crescimento, além de valores de IGF-1 adequados para a idade. A literatura aponta que, diante de tratamento precoce e adequado para o HC, essa população apresenta características vocais (DASSIE-LEITE *et al.*, 2018) e crescimento (SILVEIRA, 2012) adequados para a idade e sexo.

Quanto aos resultados do presente estudo, na avaliação vocal, inicialmente, os participantes foram submetidos à anamnese fonoaudiológica e seus pais e/ou responsáveis foram questionados quanto à presença de queixa vocal, bem como responderam ao protocolo QVV-P. As queixas informadas no GP foram referentes à presença de *pitch* agudo (21,74%) e ressonância hipernasal (13,04%). Já no GC, apenas um informante referiu a presença de queixa vocal, estando esta relacionada também a ressonância, mas no que se refere à falta de projeção vocal.

Pitch agudo é a característica vocal mais reportada por estudos com população de baixa estatura, tanto em crianças com DGH pré-tratamento (HOFFMAN, SUPA e TOSI, 1984), em adultos com DGH não tratados (BARRETO *et al.*, 2009; MENKE *et al.*, 2011; VALENÇA *et al.*, 2012), quanto em quadros de

síndromes genéticas, as quais impactam em déficit de crescimento, como é o caso de meninas com Síndrome de Turner (MENKE *et al.*, 2011).

No que se refere à ressonância hipernasal, relatada por alguns pais do GP, esta pode estar relacionada à ressonância com foco faríngeo, já que tal característica vocal é comumente confundida com qualidade vocal com componente nasal, por ouvintes não especialistas (HANAYAMA *et al.*, 2009). Esse padrão ressonantal faríngeo é caracterizado por uma voz estridente, e produzido por meio da constrição faríngea e de articuladores. Além disso, sua produção é favorecida pela dimensão reduzida de trato vocal (FADEL *et al.*, 2015).

Tais características também foram descritas por estudo, cujo objetivo foi analisar as frequências de formantes em população de adultos com baixa estatura. De acordo com os autores, os achados acústicos da pesquisa sugeriram a relação de formantes aumentados com cavidades oral e faríngea reduzidas, além de constrição faríngea durante a produção vocal (VALENÇA *et al.*, 2016).

Embora o relato de queixas vocais tenha sido mais presente no GP, a maioria dos pais não observou relação com possível problema de voz nos filhos. Isso pode ser notado por meio do resultado do protocolo QVV-P, pois, apesar de ambos os grupos apresentarem melhores resultados na avaliação Pós, todas as médias, tanto no momento Pré, quanto no Pós, indicam que não há impacto na qualidade de vida relacionada à voz (KROHLING, PAULA e BEHLAU, 2016).

É de conhecimento da área fonoaudiológica que pode não haver uma relação direta entre a percepção do paciente quanto ao seu problema vocal e os achados clínicos do especialista (PERNAMBUCO *et al.*, 2013). Além disso, estudos têm demonstrado a pouca percepção dos pais frente aos problemas vocais enfrentados pelos filhos (TAVARES *et al.*, 2011; DASSIE-LEITE *et al.*, 2018; PEREIRA, 2016).

Souza *et al.* (2017) realizaram um estudo com o objetivo de analisar o impacto da qualidade de vida relacionada à voz de crianças disfônicas e de crianças sem alteração vocal, com idades entre seis a 10 anos. Os autores concluíram que, embora o grupo de crianças disfônicas tenha sido avaliado com desvio vocal de grau leve a moderado, os pais e/ou responsáveis por elas não observaram impacto negativo na qualidade de vida relacionada à voz.

Instrumentos de mensuração da qualidade de vida em voz na população pediátrica são recentes na literatura fonoaudiológica e seu emprego na prática

clínica ainda não é o habitual (RIBEIRO, PAULA e BEHLAU, 2014). No entanto, a utilização de protocolos de autoavaliação pode ser importante para que os pais entendam o contexto que envolve o problema vocal dos filhos (BOSELEY *et al.*, 2006; RIBEIRO, PAULA e BEHLAU, 2014).

Quanto à avaliação perceptivo-auditiva, o presente estudo buscou verificar o efeito do tratamento com GH na qualidade vocal das crianças, por meio de comparação entre as amostras de fala encadeada pré e pós um ano de tratamento. Dessa forma, os parâmetros vocais, como rugosidade, soprosidade e tensão, não foram analisados via escalas para quantificar o desvio vocal dos participantes. Os juízes avaliaram se as amostras (Pré e Pós) eram iguais ou diferentes e, caso fossem distintas, identificaram quais parâmetros se diferenciavam entre elas.

No geral, os resultados demonstraram semelhança entre o GP e o GC, no que se refere à avaliação perceptivo-auditiva. As amostras Pré e Pós foram consideradas diferentes entre si em ambos os grupos, e o parâmetro vocal mais identificado como característica distintiva entre tais amostras foi a variável *pitch*, a qual foi avaliada como mais grave no Pós um ano.

Essa modificação de *pitch* pode ser justificada com os achados da avaliação acústica, no que se refere às medidas de F_0 . Todas as medidas de F_0 (média, FF média e FF moda) foram significativamente menores na avaliação Pós um ano, em ambos os grupos. Nesse sentido, independentemente das variações acústicas de filtro, possivelmente presentes na modificação de *pitch*, a frequência fundamental mais grave impactou na avaliação perceptiva-auditiva das amostras vocais.

Não foram encontrados estudos longitudinais ou transversais com população infantil de BE, cuja metodologia incluísse a avaliação perceptivo-auditiva das vozes dos participantes. A literatura disponível, a qual investiga as características vocais e laríngeas desta população, ateu-se em medidas acústicas objetivas, principalmente as relacionadas à F_0 . Apenas um estudo, em população de adultos não tratados, buscou caracterizar a qualidade vocal desta população, por meio de avaliação perceptivo-auditiva (BARRETO *et al.*, 2009). Participaram desse estudo 23 adultos com DGH e 22 adultos como grupo controle. Os autores observaram maior incidência de rugosidade, soprosidade e tensão na população de estudo.

No que se refere à avaliação acústica vocal, as análises também demonstraram semelhança entre os grupos com relação às medidas de F_0 e FF (média e moda). Embora os valores de F_0 do GP (Pré: 250,84 Hz; Pós: 235,51 Hz)

serem maiores que os obtidos pelo GC (Pré: 239,25 Hz; Pós: 227,70 Hz), as análises comparativas entre os grupos não apontaram significância. Diante disso, tais resultados contrariam os achados da literatura da área, os quais caracterizaram a voz de crianças com BE, pré tratamento, com F_0 aumentada, quando comparada a grupos de crianças com crescimento normal (VUORENKOSKI *et al.*, 1978; HOFFMAN, SUPA e TOSI, 1984, ANDERSSON-WALLGRE e ALBERTSSON-WIKLAND, 1994; ANDERSSON-WALLGREN *et al.*, 2008; MENKE *et al.*, 2012).

Um estudo realizado na década de 70, cujo objetivo foi investigar a frequência fundamental de indivíduos com déficit de crescimento e com crescimento normal, avaliou 82 crianças, com idades entre 6 e 12 anos, com diversos diagnósticos de BE, como PIG, nanismo, Turner, DGH e baixa estatura familiar. De acordo com os achados, com exceção das crianças com baixa estatura familiar, cujos valores de FF foram, em sua maioria, abaixo do valor médio adotado como normalidade, a maioria dos demais participantes permaneceu acima desse valor (VUORENKOSKI *et al.*, 1978).

Hoffman, Supa e Tosi (1984) realizaram um estudo com o objetivo de verificar os efeitos do tratamento com GH na voz de 13 crianças com BE, diagnosticadas com DGH. Os participantes do grupo de estudo, com idades entre 6 a 11 anos, foram pareados por idade e sexo com um grupo controle, e foram avaliados pré e pós 23 meses de tratamento. Os resultados da avaliação pré apontaram valores maiores de F_0 para o grupo de crianças com DGH, com média de 303,5 Hz, contra 263,5 Hz obtidos no grupo de crianças com crescimento normal.

Os demais estudos encontrados sobre voz e BE, em população infantil, retratam as características vocais de meninas com síndrome de Turner. De acordo com esses estudos, meninas com esta síndrome possuem F_0 e FF significativamente mais altas que meninas saudáveis da mesma idade (ANDERSSON-WALLGREN e ALBERTSSON-WIKLAND, 1994; ANDERSSON-WALLGREN *et al.*, 2008; MENKE *et al.*, 2012). Para os autores Menke *et al.* (2012), três mecanismos podem estar subjacentes a esses valores aumentados de frequência fundamental. Um deles estaria relacionado à má formação craniofacial, a qual impactaria numa dimensão reduzida da laringe; o segundo mecanismo estaria relacionado à associação de F_0 e baixa estatura; e, de acordo com o terceiro mecanismo, a frequência aumentada estaria associada aos baixos níveis de estrogênios e androgênios, característico da síndrome.

A F_0 também foi estudada em população de adultos com DGH não tratados. Barreto *et al.* (2009) avaliaram as características vocais e laríngeas de 23 adultos com DGH e compararam os resultados com os de 22 participantes controles. De acordo com os autores, o grupo com BE apresentou valores significativamente maiores de F_0 quando comparado ao grupo controle: mulheres com DGH obtiveram F_0 de 221,06 Hz, contra 200,25 Hz do controle; e homens com DGH apresentaram 204,66 Hz, enquanto o grupo controle obteve 130,47 Hz. Nota-se que a F_0 do grupo masculino com BE obteve média acentuadamente mais alta que o grupo controle, estando na faixa de frequência feminina, de acordo com os valores normativos da literatura (BEHLAU *et al.*, 2008).

Quanto aos valores normativos de F_0 para a população infantil, ambos os grupos do presente estudo obtiveram médias dentro do esperado para a faixa etária – valores próximos a 250 Hz (STEFFEN *et al.*, 1997; BEHLAU, TOSI e PONTES, 1985; HORNOF e WHALEN, 2005; BEHLAU *et al.*, 2008). No estudo desenvolvido por Cappellari e Cielo (2008), os autores caracterizaram acusticamente a voz de 23 crianças pré-escolares, com idades entre 4 e 6 anos, e média de F_0 do grupo foi de 252,81 Hz. Em outro estudo, o qual investigou a F_0 da população infantil, as amostras vocais de 100 crianças com idades entre 6 e 8 anos foram avaliadas quanto a esse parâmetro acústico. A média obtida pelo grupo foi de 249,71 Hz. Os autores relataram que tal medida sofreu decréscimo à medida do aumento da idade cronológica nos dois sexos (BRAGA, OLIVEIRA e SAMPAIO, 2009).

Com relação ao decréscimo de F_0 após 12 meses de avaliação, os resultados obtidos pelos grupos, decréscimo de 15,33 Hz no GP e de 11,36 Hz no GC, também estão próximos aos valores relatados pela literatura (BENNETT, 1983; AMANO, NAKATANI e KONDO, 2006). Em estudo com o objetivo de descrever as mudanças longitudinais de F_0 de meninos e meninas, com idades de 8 anos, durante período de três anos, os autores observaram que a redução da F_0 foi de 12 Hz por intervalo de 12 meses, com um desvio padrão de 8 Hz. Tal resultado foi confirmado em estudo posterior desenvolvido no Japão, com crianças do nascimento até os 5 anos de idade. Os resultados apontaram que a média de F_0 na criança diminui em função do mês de idade, equivalendo a aproximadamente 12 Hz em 12 meses (AMANO, NAKATANI e KONDO, 2006).

O mesmo ocorreu quanto aos valores referentes à frequência fundamental de fala, as medidas obtidas pelos grupos, GP: 248,37 Hz e GE: 244,14 Hz, também

se encontraram dentro da faixa de frequência relatada na literatura (MORRIS, 1997; GELFER e DENOR, 2014). Em estudo realizado na década de 1990, com o objetivo de caracterizar a FF de 90 meninos com idades entre 8 a 10 anos, os resultados não apontaram diferença entre duas tarefas de fala utilizadas para a extração do parâmetro vocal – leitura de um texto e fala espontânea descrevendo uma paisagem. As médias conseguidas pela amostra foram 225,6 Hz para a tarefa de leitura e 217,5 Hz para a fala espontânea (MORRIS, 1997).

Gelfer e Denor (2014) realizaram um estudo com o objetivo de avaliar a FF de 63 crianças afro-americanas e caucasianas, com idades entre 6 a 8 anos. Tal parâmetro foi avaliado por meio de trecho de fala espontânea das crianças. Os resultados apontaram que não houve diferença entre as raças e a média de FF obtida pela amostra foi de 244,8 Hz. Os autores concluíram que, a partir dos resultados do estudo, embasados pela literatura, o valor de FF é estável durante o período pré-púbere.

Outro estudo, com o objetivo de determinar a variável acústica possível de diferenciação de gênero entre vozes infantis, avaliou a FF de 30 crianças, 15 meninos e 15 meninas, com vozes auditivamente normais. Os autores não encontraram nenhum parâmetro acústico capaz de diferenciar o gênero entre os sexos, e os valores médios de FF foram semelhantes entre os grupos, 251,60 Hz para os meninos e 257,86 Hz para as meninas (GUZMAN *et al.*, 2014).

Ainda com relação à avaliação acústica, os valores médios das medidas de perturbação e ruído, *Jitter* e Proporção GNE, também foram semelhantes entre os grupos, tanto no momento Pré, como no Pós um ano. O único parâmetro que se diferenciou na comparação entre os grupos foi a variável *Shimmer*, a qual apresentou um aumento no GP na segunda avaliação, enquanto reduziu no GC. No entanto, todas as médias dos valores de *Shimmer*, inclusive as demais medidas, se encontram dentro dos valores de normalidade referidos pelo *software* VOXMETRIA® e são também semelhantes com os valores apresentados na literatura (OLIVEIRA, *et al.*, 2011).

Apesar da literatura não apresentar um consenso quanto ao real impacto de diferenciação do parâmetro *Shimmer* diante de vozes normais e alteradas (OLIVEIRA, *et al.*, 2011), sabe-se que os seus valores aumentam quanto maior a quantidade de ruído na emissão, resultado da instabilidade fonatória – variabilidade de amplitude entre os ciclos glóticos (BEHLAU, MADAZIO, FEIJÓ e PONTES, 2008).

Além disso, é de conhecimento da clínica vocal que grandes variações no parâmetro *Shimmer*, em crianças, podem estar relacionadas às mudanças anatômicas e fisiológicas das estruturas laríngeas ou até mesmo à falta de controle laríngeo, típicos do desenvolvimento vocal (ESKENAZI, CHILDERS e HICKS, 1990; SADER e HANAYAMA, 2004).

Quanto às medidas dos formantes, últimos parâmetros acústicos avaliados no presente estudo, os resultados não demonstraram diferença significativa entre grupos. No entanto, quando a análise é realizada com relação ao sexo, a média de F2 foi significativamente maior nos meninos do GP. Esse formante está relacionado à modificação do corpo da língua na cavidade oral (BEHLAU, MADAZIO, FEIJÓ e PONTES, 2008) e seu aumento já foi referido por estudo, cujo objetivo foi caracterizar a ressonância vocal de foco faríngeo, conhecida por sua qualidade vocal estridente (FADEL *et al.*, 2015). Em caráter de ilustração, é possível observar que, das queixas vocais de *pitch* agudo e ressonância relatadas durante a anamnese, 75% delas foram oriundas de pais e/ou responsáveis de meninos do GP. Nesse sentido, o relato dos pais quanto à sensação de *pitch* agudo e de queixa associada à ressonância poderia ter relação ao valor aumentado de F2.

Tais achados surpreendem pelo fato de serem diferentes aos dados da avaliação perceptivo-auditiva, cujas análises não identificaram diferenças entre os grupos quanto ao parâmetro ressonância. No entanto, deve-se considerar que tal atividade é considerada complexa na clínica vocal (KREIMAN *et al.*, 1992) e que esse parâmetro é um dos mais difíceis de ser analisados perceptivo-auditivamente. Por este motivo, a análise de formantes parece ser um instrumento de análise importante na rotina de avaliação vocal para comparação com a avaliação perceptivo-auditiva.

Não foram encontrados estudos com crianças com BE que relacionassem frequências de formantes às características craniofaciais ou ajustes vocais de filtro. Os dois únicos estudos, pelos quais investigam tais parâmetros acústicos, foram desenvolvidos com população adulta com diagnóstico de DGH congênito, não tratados (VALENÇA *et al.*, 2016; REINHEIMER *et al.*, 2019). Os resultados de tais estudos apontam valores aumentados da maioria dos formantes, sugerindo cavidades oral (anterior) e faríngea de dimensões reduzidas.

No que se refere ao valor de F1, tal valor foi significativamente maior na avaliação Pós do GC, quando comparado ao seu valor no Pré. De acordo com a

literatura, esse formante está relacionado com a dimensão posterior da cavidade oral (FANT, 1975). Laver (2000) comenta que F1 pode ter valor aumentado em sujeitos que apresentam cavidade faríngea estreita, não estando, necessariamente, relacionado a sujeitos com alteração craniofacial.

Quanto aos dados antropométricos, como era esperado, as análises apontaram menores valores das medidas relacionados à estatura para o grupo pesquisa, nas duas avaliações. Na avaliação Pré, o GP apresentou valor médio de escore-Z de -2,26, enquanto o GC apresentou o valor médio de 0,32. Os achados do presente estudo estão de acordo com a literatura, a qual define crianças com BE como sendo aquelas com estatura inferior a $-2,0$ DP da média para a idade e sexo (PORTARIA SAS/MS, 2010; DAVIES e CHEETHAM, 2014).

Tais valores também são confirmados por estudo sobre o tratamento de GH em crianças com BEI. Os autores caracterizam a população infantil com BE como tendo escore-Z abaixo de $-2,0$ DP e percentil inferior a 2,5. O estudo menciona também a importância da realização do exame físico bem detalhado no diagnóstico da baixa estatura, além do acompanhamento da velocidade de crescimento e das demais medidas relacionadas à estatura (LONGUI, 2008).

Boguszewski e Boguszewski (2008) relatam em sua revisão que, na Europa, desde 2003, crianças nascidas PIG com estatura abaixo de $-2,5$ DP, as quais não apresentam recuperação de crescimento até os 4 anos, são encaminhadas para o tratamento com GH. No Brasil, o tratamento com GH de pacientes com DGH está aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 1988; para a população de nascidos PIG, a aprovação ocorreu em 2007; e, em crianças diagnosticadas com BEI, no ano de 2011. O Sistema Único de Saúde (SUS) disponibiliza o GH apenas para pacientes com DGH e Síndrome de Turner. Porém, a Secretaria de Estado de Saúde do Paraná (SESA) estabeleceu, em 2011, uma Câmara Técnica que avalia a indicação para o fornecimento de GH para outras condições clínicas como o BEI e PIG.

Ainda com relação aos dados antropométricos, os valores da VC, obtidos pelas crianças do GP, indicam ganho significativo de estatura dentro do período de um ano. A média do grupo que, antes do tratamento era de 3,96 cm, passou a 8,92 cm com o uso do hormônio. Tal resultado é confirmado pela literatura, a qual descreve que, no primeiro ano de tratamento com GH, habitualmente, a VC de pacientes pré-púberes pode sofrer um incremento entre 50% e 100% (BRYANT,

2007; QUIGLEY *et al.*, 2007). Além disso, esse ganho de estatura (VC) parece ocorrer de forma similar entre os pacientes diagnosticados com BEI, PIG, DGH e Síndrome de Turner, no primeiro ano de tratamento (LONGUI, 2008).

Esse resultado pode indicar a efetividade do tratamento e bom gerenciamento dos casos pela equipe médica da UEP. Concomitantemente, pode revelar também o envolvimento adequado das famílias com a aderência ao tratamento, já que são responsáveis pela administração da medicação aos filhos. Bakker *et al.* (2008) comentam que, no primeiro ano de uso do GH, a VC pode representar um bom indicador de sensibilidade do impacto do tratamento da BE.

Quanto às medidas antropométricas de estatura do GC, os valores obtidos na avaliação Pré e Pós estavam de acordo com o esperado para a idade e sexo (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2002). Em estudo realizado com o objetivo de avaliar a estatura final de pacientes com hipotireoidismo congênito, detectado por triagem neonatal, o autor constatou que, meninos e meninas com HC, acompanhados na UEP, têm estatura final maior que a estatura alvo, sinalizando que o tratamento adequado propicia crescimento normal (SILVEIRA, 2012).

Com relação aos valores de IO e IGF-1 obtidos pelos grupos, houve aumento em paralelo com a idade cronológica e crescimento, como era o esperado para o período de um ano. De acordo com Longui (2008), a obtenção desses dados pode ser uma importante ferramenta na avaliação da responsividade ao tratamento com GH, além de ser indicativo da adequada adesão ao mesmo.

No que se refere aos subgrupos do GP, apesar dos resultados da VC apontarem uma média de crescimento similar para todos os subgrupos, as crianças PIG são menores em estatura e, curiosamente, as que apresentaram maiores valores de FF. Tais achados retomam a hipótese da relação entre baixa estatura e frequência fundamental (MENKE *et al.*, 2012). No entanto, pelo fato da amostra dos subgrupos ser pequena, não se pode afirmar a correlação entre tais achados.

Acredita-se que uma das razões pelas quais a voz do subgrupo DGH não ter apresentado valores de F_0 aumentados, se deve ao fato de que a maioria destas crianças apresentou pico de GH entre 3 e 6 ng/mL nos testes de estímulo (Clonidina e Hipoglicemia Insulínica), isto é, certo grau de produção de somatotropina (GH) – produção insuficiente para o crescimento longitudinal, mas não capaz de impactar no desenvolvimento craniofacial e laríngeo.

Quanto aos resultados das associações, apenas duas frequências de formantes, F1 e F2, apresentaram resultados significativos nas análises, tendo correlações moderadas. A primeira delas apresentou correlação positiva com a variável idade cronológica, no GC. Tal resultado sugere que, quanto maior a estatura da criança, maior seria o estreitamento faríngeo. Como discutido anteriormente na análise dos formantes desse grupo, F1 está relacionado com a região posterior da cavidade oral (FANT, 1975). Ressalta-se que as medidas de F1 foram significativamente maiores na avaliação Pós do GC, quando comparadas com a Pré.

No que se refere ao formante F2, o mesmo apresentou correlação negativa com a variável estatura, para o GP. Esse formante está relacionado com a modificação do corpo da língua na cavidade oral (BEHLAU, MADAZIO, FEIJÓ e PONTES, 2008), bem como com a dimensão anterior dessa cavidade (LAVER, 2000). Nesse sentido, tal correlação pode indicar que, quanto menor a estatura das crianças do GP, maiores são os valores F2, ou seja, sugerindo a relação entre estatura e redução da cavidade oral anterior. Cabe lembrar que os valores de F2 foram significativamente maiores nos meninos do GP, em comparação aos meninos do GC.

Em estudo com o objetivo de analisar a frequência de formantes em adultos com DGH não tratados, os autores observaram valores aumentados de F2 no grupo feminino. Tais achados foram relacionados à dimensão acentuadamente reduzida do comprimento da mandíbula e maxila, característica em indivíduos com esse diagnóstico (VALENÇA *et al.*, 2016).

Contudo, para que tais hipóteses associativas entre características craniofaciais e medidas acústicas possam ser confirmadas, seria necessária a realização de exames de imagem complementares – ficando de sugestão para os próximos estudos. Outra sugestão, também, seria recrutar crianças de baixa estatura, cujo diagnóstico fosse similar entre a amostra, o que possibilitaria caracterizar a voz de grupos específicos.

Os dados deste estudo permitem dizer que, no geral, as características vocais das crianças do grupo de baixa estatura não se diferenciam das crianças do grupo controle, embora a diferença antropométrica entre os dois grupos seja significativa nos dois momentos da avaliação. Quanto à frequência fundamental, apesar do aumento significativo da VC no grupo pesquisa (pouco mais de 100%) após a administração do hormônio, esse incremento de estatura não se refletiu na

F_0 , pois os valores permaneceram próximos ao GC. Esse resultado é positivo, do ponto de vista da clínica vocal, pois permite inferir que essa população com BE não teria problemas na autoavaliação vocal devido ao diagnóstico endocrinológico.

6 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo, realizado com 23 crianças com BE e 23 crianças de um grupo controle, sugerem:

- No momento Pré-tratamento com GH, pais e/ou responsáveis pelas crianças com BE referem presença de mais queixas vocais que os pais e/ou responsáveis por crianças com crescimento normal;
- Crianças com BE, em geral, apresentam características vocais semelhantes às das crianças com crescimento normal, no que se refere a qualidade de vida em voz, dados perceptivo-auditivos e acústicos.
- As modificações nas características vocais das crianças com baixa estatura, após 12 meses de tratamento com GH, como *pitch* mais grave e decréscimo da frequência fundamental, são semelhantes às modificações observadas nas crianças do grupo controle.

REFERÊNCIAS

- ADAN, L. *et al.* GH deficiency caused by cranial irradiation during childhood: factors and markers in young adults. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 86, n. 11, p.5245-5251, 2001.
- AMANO, S.; NAKATANI, T.; KONDO, T. Fundamental frequency of infants' and parents' utterances in longitudinal recordings. **J Acoust Soc Am**, v. 119, n. 3, p. 1636-1647, mar.2006.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. **Pediatrics**, v.117, n.6, p.2290-2303, jun. 2006.
- ANDERSSON-WALLGREN, G.; ALBERTSSON-WIKLAND, K. *Change in speaking fundamental frequency in hormone-treated patients with Turner's syndrome— a longitudinal study of four cases.* **Acta Pediatr**, v. 83, p. 452-455, 1994.
- ANDERSSON-WALLGREN, G. *et al.* Growth promoting treatment normalizes speech frequency in Turner syndrome. **Laryngoscope**, v. 118, p. 1125-113, 2008.
- ANDRADE, B. M. R. de. *et. al.* Effects of Therapy With Semi-occluded Vocal Tract and Choir Training on Voice in Adult Individuals With Congenital, Isolated, Untreated Growth Hormone Deficiency. **J Voice**, v. 33, n. 5, p. 808.e1-808, set. 2018.
- ARONSON, A. Clinical voice disorders. New York: BC Decker, 1999.
- ATTIE, K.M.A. Genetic studies in idiopathic short stature. **Curr Opin Pediatr**, v. 12, p.400-404, 2000.
- BAKKER B. *et al.* Height velocity targets from the national cooperative growth study for first-year growth hormone responses in short children. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 93, n. 2, p. 352-357, 2008.
- BARRETO, V. M. P. *et al.* Laryngeal and vocal evaluation in untreated growth hormone deficient adults. **Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 140, n. 1, p. 37- 42, jan. 2009.
- BEHLAU, M.; AZEVEDO, R.; MADAZIO, M. Anatomia da laringe e fisiologia da produção vocal. In: BEHLAU, M. (Org.). **Voz: o livro do especialista**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. v.1. p.54-84.
- BEHLAU, M.; AZEVEDO, R.; PONTES, P. Conceito de voz normal e classificação das disfonias. In: BEHLAU, M. (Org.). **Voz: o livro do especialista**. Rio de Janeiro: Revinter, 2001. v.1. p.2-51.
- BEHLAU, M.; MADAZIO, G.; FEIJÓ, D.; PONTES, P. Avaliação de voz. In: BEHLAU, M. (Org.). **Voz: o livro do especialista**. Rio de Janeiro: Revinter, 2008. v.1. p.85-245.

BEHLAU, M.; TOSI, O.; PONTES, P. Determinação da frequência fundamental e suas variações em altura (jitter) e intensidade (shimmer) para falantes do português brasileiro. **Acta AWHO**, v.4, n.1, p.5-9, 1985.

BEHLAU, M. **Voz: o livro do especialista**. v. 1. Rio de Janeiro: Revinter, 2008.

BENNETT, S. A 3-Year Longitudinal Study of School-Aged Children's Fundamental Frequencies. **J SLHR**, v. 26, n. 1, 137-141, mar. 1983.

BOGUSZEWSKI, M. C. S.; BOGUSZEWSKI, C. L. Tratamento com hormônio de crescimento em crianças com baixa estatura nascidas pequenas para a idade gestacional. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 5, p. 792-799, 2008.

BOSELEY, M. E. *et al.* Validation of the Pediatric Voice-Related Quality-of-Life survey. **Arc Otolaryngology-- Head & Neck Surgery**, v.132, n.7, p.717-720, jun. 2006.

BRAGA, J. N.; OLIVEIRA, D. S. F. de.; SAMPAIO, T. M. M. Frequência fundamental da voz de crianças. **Rev. CEFAC**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 119-126, mar. 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Portaria nº 110, de 10 de março de 2010**. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas: Deficiência de Hormônio do Crescimento - Hipopituitarismo. Brasília, 2010. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/02/pcdt-def-horm-cresc-hipopituitarismo-livro-2010.pdf>. Acesso em: jan 2020.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Políticas de Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Saúde da criança: acompanhamento do crescimento e desenvolvimento infantil**. Brasília: Ministério da Saúde, Série Cadernos de Atenção Básica. 11, 2002.

BRYANT, J. *et al.* Recombinant growth hormone for idiopathic short stature in children and adolescents. **Cochrane Dat Syst Rev**, v. 18, n. 3, jul. 2007.

CAMACHO-HÜBNER, C.; SAVAGE, M. O. **Disorders of Growth Hormone in Childhood**. Chapter 5b. 2002. Disponível em: www.endotext.com. Acesso em: jan. 2020.

CIELO, C. A.; CAPPELLARI, V. M. Tempo máximo de fonação de crianças pré-escolares. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.**, São Paulo, v. 74, n. 4, p. 552-560, Aug. 2008

CARDOSO-DEMARTINI, A. A., BOGUSZEWSKI, M. C.S., A.D. ALVES, A. C.S. Postnatal management of growth failure in children born small for gestational age, *J. Ped*, Volume 95, Supplement 1, 2019, P. 23-29.

CARVALHO, J. A. R. Avaliação auxológica e reavaliação do eixo GH-IGF-1 em pacientes com deficiência de GH na infância, após o término do tratamento com hormônio de crescimento recombinante. 2006. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. CURITIBA, 2006.

CLAYTON, P. E. *et al.* Management of the Child Born Small for Gestational Age through to Adulthood: A Consensus Statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endoc & Metab*, Volume 92, Issue 3, 1 March 2007, Pages 804–810.

COHEN, P. *et al.* Consensus statement on the diagnosis and treatment of children with idiopathic short stature: A summary of the Growth Hormone Research Society, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology Workshop. *J Clin Endocrinol Metab*, v. 93, n. 11, p.4210-4217, 2008.

COLE, T. J.; HINDMARSH, P. C.; DUNGER, D. B. Growth hormone (GH) provocation tests and the response to GH treatment in GH deficiency. *Arch Dis Child*, London, v.89, n.11, p.1024-1027, nov. 2004.

COLTON, R. H.; CASPER J. K.; LEONARD, R. Compreendendo os problemas da voz: uma perspectiva fisiológica no diagnóstico e tratamento das disfonias. 3. ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2010. p. 11-53.

COUTINHO, M. F. G. Crescimento e desenvolvimento na adolescência. - *Rev Ped SOPERJ*. 2011;12(supl 1)(1):28-34.

DASSIE-LEITE, A.P. *et al.* Vocal Evaluation of Children with Congenital Hypothyroidism. *J Voice*, v. 32, n. 6, p. 770.e11-770.e19, nov. 2018.

DAVIES, J.H.; CHEETHAM, T. Investigation and management of tall stature. *Arch of Dis Child*, v. 99, p. 772-777, 2014.

ESKENAZI, L.; CHILDERS, D.G.; HICKS, D.M. Acoustic correlates of vocal quality. *J Speech Hear Res*, v. 33, p. 298-306, jun. 1990.

FADEL, C.B.X. *et al.* Acoustic characteristics of the metallic voice quality. *CoDAS*, São Paulo, v. 27, p. 97-100, fev. 2015.

FANT, G. A note on vocal tract size factors and non-uniform Pattern scalings. *Lab Quart Prog & Status Reports*. v. 7, n. 2, p. 22-30, 1975.

FANT, G. *Acoustic theory of speech production*. 2. ed. Paris: Mouton, 1970.

FISHER, D. A.; GRUETERS, A. Thyroid Disorders in Childhood and Adolescence. In: SPERLING, M. A. (Ed). *Ped Endoc*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2008, p.227-253.

FRINDIK, P. J.; BAPTISTA, J. Adult Height in Growth Hormone Deficiency: Historical Perspective and Examples from the National Cooperative Growth Study. **Ped**, v.104, n.4, p.1000-1003, oct. 1999.

GELFER, M. P.; DENOR, S. L. Speaking Fundamental Frequency and Individual Variability in Caucasian and African American School-Age Children. **Am J Speech-Lang Pat**, v. 23, n. 3, p. 395-406, aug. 2014.

GILMOUR, J.; SKUSE, D. Short stature – the role of intelligence in psychosocial adjustment. **Arch Dis Child**, v. 75, p. 25-31, 1996.

GOULART, E. M. A. A avaliação nutricional infantil no software EPI-Info (versão 6.0), considerando-se a abordagem coletiva e individual, o grau e o tipo da desnutrição. **J Pediatr (Rio J)** 1997;73(4):225-30.

GREULICH, W.W.; PYLE, S.I. **Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist**. Palo Alto: Ca: Stanford University Press, 1959.

GUZMAN, M. *et al.* Acoustic markers to differentiate gender in prepubescent children's speaking and singing voice. **Inter J Ped Otorhino**, v. 78, n. 10, p. 1592–1598, 2014.

HANAYAMA E. *et al.* Metallic voice: physiological and acoustic features. **Journal of Voice**, v. 23, n. 1, p. 62-70, jan. 2009.

HOFFMAN, W. H.; SUPA, C.; TOSI, O. Computer analyses of acoustical parameters in hypopituitary children before and after growth hormone treatment. **Inter J Ped Otorhino**, v. 7, n. 1, p. 1-9, mar. 1984.

HORNOF, D. N.; WHALEN, D. H. Perception of pitch location within a speaker's F0 range. **J Acoust Soc Am**, v.117, n. 4, p.2193, 2005.

KARLBERG, J.; ALBERTSSON-WIKLAND, K. Growth in full-term small for gestational-age infants: from birth to final height. **Pediatr Res**, v. 38, p. 733-739, 1995.

KENT, R.D.; READ, C. **Análise acústica da fala**. 1a. ed. São Paulo: Cortez Editora, 2015.

KESAVAN, K., DEVASKAR, S. U. Intrauterine Growth Restriction. **Pediatric Clinics of North America**, 66(2), 2019, p. 403–423.

KREIMAN, J., GERRATT, B. R., PRECODA, K., BERKE, G. S. (1992). *Individual Differences in Voice Quality Perception*. **J SLHR**, 35(3), 512

KROHLING, L.L.; PAULA, K. M. P.; BEHLAU, M. Curva ROC do Protocolo Qualidade de Vida em Voz Pediátrico (QVV-P). **CoDAS**, São Paulo, v. 28, n. 3, p. 311-313, jun. 2016.

KURITA, S.; NAGATA, K.; HIRANO, M. Comparative study of the layer structure of the vocal fold. In: BLESS, D. M. Vocal fold physiology. 1st ed. San Diego: Singular; 1983. p.03-21.

MARSHALL, W. A., Tanner JM. Variation in the pattern of pubertal changes in boys. *Arch Dis Child*. 1970;45:13-23.

LANDIS, J. R. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, p.159-174, 1997.

LAVER, J. Phonetic evaluation of voice quality. In: KENT, R.D.; BALL, M.J. (orgs). **Voice Quality Measurement**. San Diego: Singular Thomson Learning, 2000. p. 37-48.

LEE, S.H. *et al*. Relationships between formant frequencies of sustained vowels and tongue contours measured by ultrasonography. **Am J Speech Lang Pathol.**, v. 24, n. 4, p. 739-749, nov. 2015. Disponível em: http://dx.doi.org/10.1044/2015_AJSLP-14-0063.

LINDSAY, R. *et al*. Utah Growth Study: growth standards and the prevalence of growth hormone deficiency. **J Pediatr**, v. 125, n. 1, p. 29-35, 1994.

LONGUI, C. A. Crescimento Deficiente. In: Monti, O.; Calliari, L.E.P.; Longui, C.A.(Eds.). *Endocrinologia para o Pediatra*. 2.ed. São Paulo: Atheneu, p.11 – 18, 1998.

LONGUI, C. A. Uso de GH em pacientes com baixa estatura idiopática. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo, v. 52, n. 5, p. 750-756, July 2008.

LOPES, L.; *et al*. Análise acústica de vozes infantis: contribuições do diagrama de desvio fonatório. **Rev. CEFAC**, São Paulo, v. 17, n. 4, p. 1173-1183, ago. 2015.

MACHADO, R. Crescimento. Departamento Científico de Endocrinologia. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2016. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/09/CrescimentoVe8.pdf

MAGRI, A.; STAMADO, T.; CAMARGO, Z. A. Influência da largura de banda de formantes na qualidade vocal. **Rev CEFAC**, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 296-304, jun. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-18462009005000010>.

MENKE *et al*. The effect of oxandrolone on voice frequency in growth hormone-treated girls with Turner syndrome. **J Voice**, v. 25, n. 5, p. 602–610, set. 2011.

MICHAELIS, D.; GRAMSS, T.; STRUBE, H. W. Glottal to noise excitation ratio – a new measure for describing pathological voices. **Acta Acustica**, v.83, p.700-706,1997.

MOORE, C. *et al*. Voice Abnormality in Adults with Congenital and Adult Acquired Growth Hormone Deficiency, **J of Clinic Endocrinol Meta**. v. 90, n. 7, p. 4128-4132, jul.2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2558>.

MORRIS, R. J. Speaking fundamental frequency characteristics of 8 through 10-year-old white and African-American boys. **J Com Dis**, v. 20, n. 2, p. 101–116, 1997.

OLIVEIRA-NETO, L. A. *et al.* Cephalometric features in isolated growth hormone deficiency. *Angle Orthod.*;81:578–583, 2011.

OLIVEIRA, R. C.; TEIXEIRA, L. C.; GAMA, A. C.; MEDEIROS, A. M. Auditory perceptive, acoustic and vocal self-perception analyses in children. **J Soc Bras Fono**, v.23, n.2, p.158-163, 2011.

PEREIRA, E. C. Voz, deglutição e fonologia em crianças infectadas pelo HIV. 2016. 165f. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2016. Disponível em: <https://acervodigital.ufpr.br/handle/1884/43757>.

PERNAMBUCO, L. A. *et al.* Autoavaliação vocal, avaliação perceptivo-auditiva da voz e qualidade de vida em pacientes com suspeita de câncer tireoidiano: existe correlação? **Rev Bra Cir Cab Pes**, v.42, n.1, p.8-12, 2013.

QUIGLEY, C. A. Growth hormone treatment of non-growth hormone-deficient growth disorders. **Endocrinol Metab Clin North Am**, v. 36, n. 1, p.131-86, 2007.

RASTOLGI, M. V.; LAFRANCHI, S. H. Congenital Hypothyroidism. **Orph J Rares Dis**, v.5, n.17, p.1-22, 2010.

REINHEIMER, D. M.; *et. al.* Formant Frequencies, Cephalometric Measures, and Pharyngeal Airway Width in Adults With Congenital, Isolated, and Untreated Growth Hormone Deficiency. **J of Voice**, 2019.

RIBEIRO, L. L.; PAULA, K. M. P.; BEHLAU, M. Qualidade de Vida em Voz na População Pediátrica: validação da versão brasileira do Protocolo Qualidade de Vida em Voz Pediátrico. **CoDAS**, São Paulo , v. 26, n. 1, p. 87-95, feb. 2014.

SADER, R. C.; HANAYAMA, E.M. Consideração teóricas sobre a abordagem acústica da voz infantil. **Rev CEFAC**, São Paulo, v. 6, n. 3, p. 312-318, jul-set. 2004.

SAENGER, P. *et al.* Small for gestational age: short stature and beyond. **Endocr Rev**, v. 28, n. 2, p.219-251, 2007.

SAENGER, P. Growth hormone in growth hormone deficiency. **BMJ**, London, v.325, n.7355, p.70-71, July 2002.

SALAFIA, C. M. *et al.* The very low birth weight infant: maternal complications leading to preterm birth, placental lesions, and intrauterine growth. **Am J Perinatol**, v. 12, p. 106-110, 1995.

SALAS-FLORES, R. B. *et al.* Changes on craniofacial structures in children with growth-hormone-deficiency. **Rev Med Inst Mex Seguro Soc**, v. 48, n. 6, p. 591-595, 2010.

SALVATORI, R. *et al.* Familial dwarfism due to a novel mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor gene. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 84, n. 3, p. 917–923, mar. 1999.

SEICK, D.; BOGUSZEWSKI, M. C. S. Testes de secreção de hormônio de crescimento e suas implicações no tratamento da baixa estatura. **Arq Bra Endo Metab**, São Paulo, v. 47 n. 4, ago. 2003.

SHALET S.M. *et al.* The Diagnosis of Growth Hormone Deficiency in Children and Adults. **Endocr Rev**, v. 19, n. 2, p. 203–223, 1998.

SILVEIRA, R. B. Puberdade e estatura final de pacientes com hipotireoidismo congênito detectado por triagem neonatal. 103f. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2012.

SIZONENKO, P. C. *et al.* Diagnosis and management of growth hormone deficiency in childhood and adolescence. Part 1: diagnosis of growth hormone deficiency. **Growth Horm IGF Res**, London, v.11, n.3, p.137-165, jun. 2001.

SOUZA, B. O. *et al.* Análise da qualidade de vida relacionada à voz na população infantil. **CoDAS**, São Paulo, v. 29, n. 2, e20160009, 2017.

STEFFEN, N. *et al.* Frequência fundamental de 131 crianças de 6 a 10 anos estudantes de Porto Alegre relacionada com idade, peso, estatura e superfície corporal. **J Soc Bras Fono**, v.1, p.22-28, 1997.

SUNDBERG, J. **A ciência da Voz: Fatos sobre a voz na fala e no Canto**. Tradução de: SALOMÃO, G. L. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2015.

TANNER, J. M.; WHITEHOUSE, R. H. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. *Arch Dis Child*. 1976;51:170-9.

TAVARES, E. L. *et al.* Epidemiological study of dysphonia in 4-12 year-old children. **Braz J Otorhino**, São Paulo, v.77, n.6, p.736-746, dez. 2011.

THORNER, M.O. *et al.* The anterior pituitary. In: WILSON, J.D. *et al.* (orgs). **Williams Textbook of endocrinology**. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998. p. 249-341.

VALENÇA, E. H. O. *et al.* Voice Formants in Individuals with Congenital, Isolated, Lifetime Growth Hormone Deficiency. **J Voice**, v. 30, n. 3, p. 281-286, may 2016.

VALENÇA, E. H. O. *et al.* Voice Quality in Short Stature with and without GH Deficiency. **J Voice**, v. 26, n. 5, p. 673.e13–673.e19, set. 2012.

VIEGAS, F.; VIEGAS, D.; BAECK, H. E. Frequency measurement of vowel formants produced by Brazilian children aged between 4 and 8 years. **J Voice**, v. 29, n. 3, p. 292–298, 2015.

VUORENKOSKI, V. *et al.* Fundamental voice frequency during normal and abnormal growth, and after androgen treatment. **Arch Dis Child**, v. 53, p. 201–209, 1978.

ZEFERINO, A. M. B. *et al.* Acompanhamento do crescimento. **J. Pediatr. (Rio J.)**, Porto Alegre, v. 79, supl. 1, p. S23-S32, jun. 2003.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 - VERIFICAÇÃO DE ELEGIBILIDADE DE INCLUSÃO NO ESTUDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – UFPR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Coleta com o responsável	Sim	Não
Queixa auditiva		
Crise alérgica		
Obstrução Nasal		
Rinite/Sinusite		
Crise respiratória		
Gripe ou resfriado		
Histórico de alteração vocal		
Coleta no prontuário médico	Sim	Não
Problema neurológico		
Estadiamento de Tanner Púbere		
História clínica (outros diagnósticos associados que impactem no crescimento)		
Uso de medicamento à base de glicocorticóides		

NOTA: Exclusão em caso de uma ou mais respostas "sim"

APÊNDICE 2 - ANAMNESE FONOAUDIOLÓGICA

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ – UFPR
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

Nome:		Registro HC:	
DN:	Idade:	Telefone:	
Nome responsável:			
Queixa de voz:			
() Bronquite	() Asma	() Gastrites	() Refluxo gastroesofágico
Observações:			

APÊNDICE 3- PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO PERCEPTIVO-AUDITIVA

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO PERCEPTIVO-AUDITIVA

Orientações:

1. Após ouvir as duas amostras, assinalar se as vozes são iguais ou diferentes, do ponto de vista perceptivo-auditivo.
2. Caso sejam iguais, basta assinalar o campo “iguais” para finalizar a avaliação.
3. Sendo diferentes, indicar quais parâmetros se diferem entre as duas amostras, completando as alternativas abaixo. As possibilidades de respostas encontram-se listadas dentro dos parênteses.
4. No que se refere às alternativas *rugosidade (R)*, *soprosidade (S)* e *tensão (T)*, quando necessário, podem ser selecionadas mais de uma alternativa para descrever cada amostra.
5. Quanto à sentença que refere o “padrão ressonantal”, ela deve ser assinalada somente se tal parâmetro se diferenciar entre as amostras.
6. Ainda quanto ao item “padrão ressonantal”, caso sua resposta não esteja entre as alternativas apresentadas (*equilibrado*, *laringofaríngeo*, *faríngeo*, *hiponasal*, *hipernasal*), pedimos para escrever o termo que represente tal padrão no campo indicado na sentença.

Participante 1: Comparação entre as amostras A e B

() As amostras A e B são **iguais**.

() As amostras A e B são **diferentes**, porque:

() O pitch da amostra _____ (A, B) é mais _____ (*grave*, *agudo*) quando comparado à outra amostra.

() Há presença de _____ (*rugosidade (R)*, *soprosidade (S)*, *tensão (T)*) na amostra _____ (A, B).

() Há presença de _____ *rugosidade (R)*, *soprosidade (S)*, *tensão (T)* em ambas as amostras; porém com mais intensidade na amostra _____ (A, B).

() Há presença de _____ *rugosidade (R)*, *soprosidade (S)*, *tensão (T)* em ambas as amostras; porém com mais intensidade na amostra _____ (A, B).

() O padrão ressonantal da amostra A é _____ (*equilibrado*, *laringofaríngeo*, *faríngeo*, *hiponasal*, *hipernasal*, *outro**), enquanto o da amostra B é _____ (*equilibrado*, *laringofaríngeo*, *faríngeo*, *hiponasal*, *hipernasal*, *outro**).

*especificar o “outro” tipo de padrão ressonantal

APÊNDICE 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Projeto: Efeito do tratamento com hormônio de crescimento nas características vocais de crianças com baixa estatura

Investigadores: Congeta Bruniere Xavier; Dr. Luiz de Lacerda Filho

Local da Pesquisa: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná - Unidade de Endocrinologia Pediátrica

PROPÓSITO DA INFORMAÇÃO AO PARTICIPANTE E DO DOCUMENTO DE CONSENTIMENTO: Seu filho (a) está sendo convidado (a) a participar de um estudo, coordenado por um profissional da saúde denominado pesquisador. Para seu filho (a) poder participar, é necessário que você leia este documento com atenção, pois pode conter palavras que você não entende. Caso tenha alguma palavra ou procedimento que você não entenda, por favor, peça aos responsáveis pela pesquisa para explicar.

O propósito deste documento é dar a você as informações sobre o estudo e, se assinado, dará a sua permissão para o seu filho (a) participar do estudo. Este documento descreve o objetivo, os procedimentos, os benefícios, eventuais riscos de desconfortos, caso queira que seu filho participe. Você só deve autorizar a participação do seu filho (a) neste estudo se você quiser. Você pode se recusar a autorizar a participação dele (a) ou retirá-lo deste estudo a qualquer momento.

JUSTIFICATIVA DO ESTUDO: O Hormônio do Crescimento é um dos principais fatores relacionados ao crescimento corporal da criança. A sua deficiência pode implicar, além de baixa estatura ou baixa velocidade de crescimento, no desenvolvimento da voz abaixo do esperado para a idade, que é caracterizada por ser muito fina. Apesar de todo o progresso científico das últimas décadas, ainda não se tem clareza quanto ao desenvolvimento vocal de crianças em tratamento com o hormônio do crescimento.

OBJETIVO DO ESTUDO: Analisar os efeitos do tratamento com Hormônio do Crescimento, por período de 12 meses, nas características vocais de crianças com diagnóstico de baixa estatura.

SELEÇÃO DOS PARTICIPANTES:

PARA O GRUPO ESTUDO 1 SERÃO INCLUÍDOS: -crianças de baixa estatura, com indicação de tratamento com Hormônio do Crescimento, não inicializados no tratamento; -de ambos os sexos; -com idade mínima de 5 anos;-pacientes acompanhados e atendidos na Unidade de Endocrinologia Pediátrica.

PARA O GRUPO CONTROLE SERÃO INCLUÍDOS: crianças da mesma faixa etária, com crescimento normal; do ambulatório de hipotireoidismo congênito; pacientes acompanhados UEP do Hospital de Clínicas da UFPR.

SERÃO EXCLUÍDOS DO ESTUDO: Alterações de saúde significativa ou uso de medicamento específico que possam influenciar na produção vocal e crescimento.

PROCEDIMENTOS: Serão realizadas 2 avaliações vocais completas em seu (a) filho (a), com intervalo de 12 meses cada. Estas avaliações não causarão dor ou desconforto, bem como nenhum prejuízo a você ou a seu (a) filho (a). A avaliação vocal completa tem uma duração média de 15 minutos, e consiste de 2 partes:

1. Avaliação Perceptivo-Auditiva da Voz: nessa avaliação a pesquisadora solicitará ao participante a emissão de alguns sons isolados, contagem de números e fala espontânea. Os sons serão gravados e posteriormente encaminhados para a análise por três especialistas.
2. Avaliação Acústica da Voz: as emissões vocais solicitadas pela pesquisadora serão gravadas em um computador, o qual permitirá a realização da análise dos sons da voz do participante.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA: A participação neste estudo é voluntária. Você pode decidir por não autorizar a participação do seu filho (a). Uma vez que você decidiu pela participação do seu (a) filho (a) no estudo, você pode retirar seu consentimento e a participação dele (a) a qualquer momento. Se você decidir

que seu (a) filho (a) não irá continuar no estudo, você não será punido ou perderá qualquer benefício ao qual seu (a) filho (a) tem direito.

CUSTOS: Não haverá nenhum custo a você relacionado aos procedimentos previstos no estudo.

PAGAMENTO PELA PARTICIPAÇÃO: A participação de seu (a) filho (a) é voluntária, portanto ele (a) não será pago (a) pela participação neste estudo.

PERMISSÃO PARA REVISÃO DE REGISTROS, CONFIDENCIALIDADE E ACESSO AOS REGISTROS: O Investigador responsável pelo estudo e equipe irá coletar informações sobre seu filho. Em todos esses registros um código substituirá seu nome. Todos os dados coletados serão mantidos de forma confidencial. Os dados serão utilizados para a avaliação do estudo. Os membros das Autoridades de Saúde ou Comitê de Ética podem revisar os dados fornecidos. Os dados também podem ser usados em publicações científicas sobre o assunto pesquisado. Entretanto, a identidade de seu (a) filho (a) não será revelada em qualquer circunstância. Você tem direito de acesso aos dados. Você pode discutir esta questão mais adiante com seu médico do estudo.

CONTATO PARA PERGUNTAS: Caso você ou seus parentes tiver (em) alguma dúvida com relação ao estudo, direitos do paciente, ou no caso de danos relacionados ao estudo, você deve contatar o Investigado do estudo Congeta Bruniere Xavier, pelo telefone (41) 996250690. Se você tiver dúvidas sobre os direitos de seu (a) filho (a) como um (a) paciente de pesquisa, você pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP/HC/UPFR pelo Telefone 3360-1041. O CEP trata-se de um grupo de indivíduos com conhecimento científicos e não científicos que realizam a revisão ética inicial e continuada do estudo de pesquisa para mantê-lo seguro e proteger seus direitos.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Eu li e discuti com o investigador responsável pelo presente estudo os detalhes descritos neste documento. Entendo que eu sou livre para aceitar ou recusar, e que eu posso interromper a participação de meu (a) filho (a) a qualquer momento sem dar uma razão. Eu concordo que os dados coletados para o estudo sejam usados para o propósito acima descrito. Eu entendi a informação apresentada neste termo de consentimento. Eu tive a oportunidade para fazer perguntas e todas as minhas perguntas foram respondidas. Eu receberei uma cópia assinada e datada deste Documento de Consentimento Informado.

Nome do Participante: _____ DATA: _____

Nome e assinatura do Responsável _____

Nome e assinatura do Responsável _____

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste participante ou representante legal para a participação neste estudo.

Nome e assinatura do Investigador _____

DATA: _____

ANEXOS

ANEXO 1 – PROTOCOLO DE QUALIDADE DE VIDA EM VOZ (QVV-P)

Estamos procurando compreender melhor como um problema de voz pode interferir nas atividades de vida diária de seu/sua filho(a). Apresentamos uma lista de possíveis problemas relacionados à voz. Por favor, responda a todas as questões baseadas em como a voz de seu/sua filho(a) tem estado nas DUAS ÚLTIMAS SEMANAS. Não existem respostas certas ou erradas. Para responder ao questionário, considere tanto a gravidade do problema, como sua frequência de aparecimento, avaliando cada item abaixo de acordo com o tamanho do problema que ele/ela tem. A escala que você irá utilizar é a seguinte:

- 1 = não é um problema
- 2 = é um problema pequeno
- 3 = é um problema médio
- 4 = é um problema grande
- 5 = é um problema muito grande

1. Meu/minha filho(a) tem dificuldades em falar forte (alto) ou ser ouvido(a) em lugares ou situações barulhentos.	1	2	3	4	5
2. Quando fala ele/ela fica sem ar e precisa respirar muitas vezes.	1	2	3	4	5
3. Às vezes, quando começa a falar, ele/ela não sabe como a voz vai sair.	1	2	3	4	5
4. Às vezes, meu/minha filho(a) fica ansioso(a) ou frustrado(a) por causa da sua voz.	1	2	3	4	5
5. Às vezes, meu/minha filho(a) fica deprimido(a) por causa da sua voz.	1	2	3	4	5
6. Meu/minha filho(a) tem dificuldades em falar ao telefone ou conversar pessoalmente com seus/suas amigos(as).	1	2	3	4	5
7. Meu/minha filho(a) tem problemas na escola por causa da sua voz.	1	2	3	4	5
8. Meu/minha filho(a) evita sair socialmente por causa da sua voz.	1	2	3	4	5
9. Meu/minha filho(a) tem que repetir o que fala para ser entendido(a).	1	2	3	4	5
10. Meu/minha filho(a) ficou menos expansivo(a) por causa da sua voz.	1	2	3	4	5

ANEXO 2 – CÁLCULO DOS ESCORES DO PROTOCOLO QUALIDADE DE VIDA E VOZ PEDIÁTRICO (QVV-P)

COMO CALCULAR ESCORES DO PROTOCOLO QVV

Para o cálculo do escore final do QVV, utilizam-se as regras geralmente empregadas na maior parte dos instrumentos de qualidade de vida. É calculado um escore padrão a partir do escore bruto, com um valor mais elevado indicando uma maior correlação entre a voz e a qualidade de vida. O escore máximo é de 100 (melhor qualidade de vida), e o escore mínimo é zero, tanto para um domínio particular, como para o escore global.

O escore geral do QVV é calculado de acordo com o seguinte algoritmo:

$$100 - \frac{(\text{escore bruto} - \# \text{ itens no domínio ou total})}{\text{maior escore bruto possível} - \# \text{ itens}} \times 100$$

Desta forma, se quisermos calcular o escore do domínio sócio-emocional, correspondente aos itens 4, 5, 8 e 10, utilizaremos o seguinte algoritmo:

$$100 - \frac{(\text{escore bruto} - 4)}{16} \times 100$$

Já o escore do funcionamento físico, correspondente aos itens 1, 2, 3, 6, 7 e 9 é calculado de acordo com o seguinte algoritmo:

$$100 - \frac{(\text{escore bruto} - 6)}{24} \times 100$$

Finalmente, o escore total, correspondente aos itens de 1 a 10, é calculado de acordo com o seguinte algoritmo:

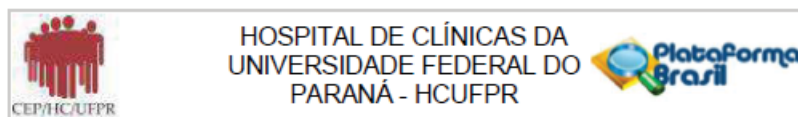
$$100 - \frac{(\text{escore bruto} - 10)}{40} \times 100$$

Desta forma, se o escore padrão for 30, como se um problema moderado existisse em todos os itens, então, o resultado global do QVV seria:

$$100 - \frac{20}{40} \times 100 = 100 - (0,5 \times 100) = 100 - 50 = 50 \text{ escore padrão}$$

Obs.: Referência do artigo original em inglês: Hogikyan ND, Sethuraman G. Validation of an instrument to measure voice-related quality of life (V-RQOL). *Journal of Voice*, 13(4):557-69, 1999.

ANEXO 3 – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS – HC/UFPR



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Efeito do tratamento com hormônio de crescimento nas características vocais de crianças com baixa estatura

Pesquisador: CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 47144115.3.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.480.309

Apresentação do Projeto:

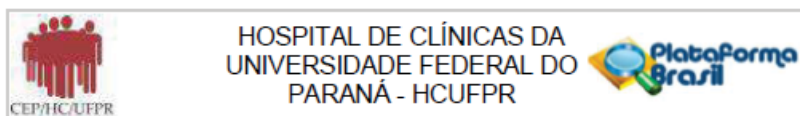
Trata-se de um estudo observacional analítico de coorte.

Participarão do estudo TRÊS grupos de crianças em fase pré-puberal, sendo meninos e meninas com idade mínima de 6 anos todos vinculados ao Hospital de Clínicas da UFPR. O primeiro grupo, denominado Grupo Estudo 1 (GE1), será composto por 30 crianças de ambos os sexos, com diagnóstico de baixa estatura e/ou baixa velocidade de crescimento, candidatos ao tratamento com GH para a promoção do crescimento, e não inicializados no tratamento. O segundo grupo, identificado como Grupo Estudo 2, será formado por 30 crianças de crescimento normal, com níveis de GH e IGF1 considerados normais para a idade e pareado ao GE1 quanto às variáveis sexo e idade. E O TERCEIRO GRUPO, GRUPO CONTROLE, SERÁ CONSTITUÍDO POR 30 CRIANÇAS DE ESTATURA NORMAL PARA A IDADE, E TAMBÉM PAREADO AO GE1 QUANTO ÀS VARIÁVEIS SEXO E IDADE. Serão realizadas aproximadamente três avaliações em cada participante, com intervalo de 12 meses entre elas, que consistirão em análise vocal completa (perceptivo-auditiva e acústica) e análise laboratorial dos níveis de GH e IGF1 (a ser realizada somente nos grupos Estudo).

Objetivo da Pesquisa:

A pesquisa tem como objetivo analisar os efeitos do tratamento com GH, por período de 24 meses, nas características vocais de crianças com diagnóstico de baixa estatura e/ou baixa

Endereço: Rua Gal. Camello, 181
Bairro: Alto da Glória **CEP:** 80.060-900
UF: PR **Município:** CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 **Fax:** (41)3360-1041 **E-mail:** cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.480.309

velocidade de crescimento.

Objetivo Primário:

Analisar os efeitos do tratamento com GH, por período de 24 meses, nas características vocais de crianças com diagnóstico de baixa estatura e/ou baixa velocidade de crescimento.

Objetivo Secundário:

Associar as características vocais de crianças que se encontram em tratamento com GH com seus respectivos níveis de GH e IGF1.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A pesquisa buscará identificar os efeitos do tratamento com GH nas características vocais das crianças participantes por meio de dois procedimentos: 1) Avaliação vocal, realizada através da coleta da produção vocal do participante, com uso de um microfone conectado a um notebook, na qual há risco mínimo; e 2) Análise do prontuário do paciente, com a finalidade de coletar os dados referentes aos resultados dos testes laboratoriais Nível de GH e Nível de IGF1, representando risco mínimo.

Benefícios:

Acredita-se que o benefício do estudo está em possibilitar uma melhor compreensão sobre as características vocais de crianças diagnosticadas com baixa estatura, bem como seu desenvolvimento vocal durante o tratamento com GH. Dessa forma, a pesquisa contribuirá com a comunidade acadêmica por meio de um maior entendimento sobre o tema, cuja literatura é escassa, e permitirá um maior respaldo científico para a atuação clínica fonoaudiologia com esta população.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

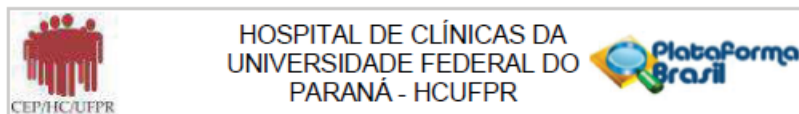
Cada Grupo composto por 30 indivíduos.

Existe critérios de inclusão específico para cada grupo, diferenciando entre eles a estatura e a idade, demais critérios os mesmos nos três grupos.

Crítérios de Exclusão:

- a) não realizar as avaliações propostas pela pesquisa;
- b) possuir diagnóstico de síndromes e/ou doenças que interfiram no crescimento corporal e/ou no desenvolvimento laríngeo;

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181	
Bairro: Alto da Glória	CEP: 80.060-900
UF: PR	Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041	Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.480.309

c) uso crônico de medicamento à base de glicocorticoides;

d) diagnóstico de alterações laríngeas e ou vocais no passado/presente;

e) queixa auditiva;

f) resfriados, gripes, crises alérgicas (rinite/sinusite) ou obstruções agudas de vias aéreas por quaisquer motivos.

Os dados serão adquiridos pelos seguintes meios:

1) Avaliação vocal - realizada por meio da captação das emissões vocais do participante, através de equipamento específico. Tem por objetivo caracterizar o perfil vocal, bem como acompanhar o desenvolvimento das características vocais do participante, possibilitando também a comparação com valores normativos já delineados pela literatura.

2) Análise do prontuário do paciente - realizada por meio da observação dos resultados dos testes laboratoriais Nível de GH e Nível de IGF1 disponibilizados pelos laboratórios. Tem por finalidade a coleta dos dados referidos para posterior associação aos achados na avaliação vocal.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos de apresentação obrigatória foram apresentados e estão adequados.

Recomendações:

É obrigatório trazer ao CEP/HC uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido que foi aprovado, para assinatura e rubrica. Após, xerocar este TCLE em duas vias, uma ficará com o pesquisador e uma para o participante da pesquisa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

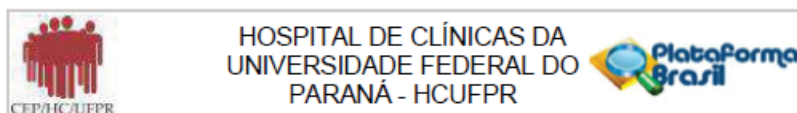
Emenda está adequada, podendo ser aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação da Emenda. Devendo o pesquisador aguardar o parecer final da CONEP sobre o referido documento.

Solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Manter os documentos da pesquisa

Endereço: Rua Gal. Camello, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.480.309

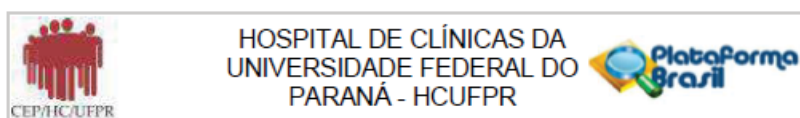
arquivado.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_682969_E1.pdf	21/03/2016 22:14:04		Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	CARTA_ENCAMINHAMENTO_EMENDA.pdf	21/03/2016 22:08:57	CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	CARTA_SERVICOS_ENVOLVIDOS_EMENDA.pdf	21/03/2016 22:01:57	CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_EMENDA.pdf	21/03/2016 21:50:31	CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_DETALHADO_EMENDA.pdf	21/03/2016 21:50:01	CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_sem_modificacao.pdf	29/08/2015 16:30:43	CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto_semModificacao.pdf	29/08/2015 16:29:12	CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
Outros	Carta_de_Consideracoes_ao_Parecer.pdf	28/08/2015 23:39:11	CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
Outros	CartaFonoaudiologa3.pdf	28/08/2015 23:35:13	CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_do_Orientador.pdf	28/08/2015 23:30:46	CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
Outros	CartaFonoaudiologa2.pdf	28/08/2015 23:28:56	CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
Outros	CartaFonoaudiologa1.pdf	28/08/2015	CONGETA	Aceito

Endereço: Rua Gal. Camello, 181
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
 UF: PR Município: CURITIBA
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 1.480.309

Outros	CartaFonoaudiologa1.pdf	23:28:24	BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2.pdf	28/08/2015 23:23:38	CONGETA BRUNIERE XAVIER FADEL	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.pdf	13/07/2015 15:22:16		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto doutorado CEP.pdf	13/07/2015 15:12:11		Aceito
Outros	TERMO DE RESPONSABILIDADE DOS AUTORES.pdf	13/07/2015 14:47:10		Aceito
Outros	TORNAR PUBLICO.pdf	13/07/2015 14:46:49		Aceito
Outros	Termo de confidencialidade.pdf	13/07/2015 14:46:20		Aceito
Outros	termo de compromisso dos autores.pdf	13/07/2015 14:45:56		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta Utilização do Arquivo.pdf	13/07/2015 14:44:23		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	carta Serviços envolvidos.pdf	13/07/2015 14:43:13		Aceito
Outros	Declaração do Orientador.pdf	13/07/2015 14:42:35		Aceito
Outros	Carta do Pesquisador.pdf	13/07/2015 14:42:13		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	13/07/2015 14:41:35		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 06 de Abril de 2016

Assinado por:
Renato Tambara Filho
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181
Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900
UF: PR Município: CURITIBA
Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufpr.br